

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norvir 100 mg prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček prášku pro perorální suspenzi obsahuje 100 mg ritonaviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi.

Běžový/světle žlutý až žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ritonavir je indikován k optimalizaci farmakokinetiky současně podávaných proteázových inhibitorů jako součást antiretrovirové kombinované léčby u pacientů infikovaných virem lidské imunodeficience-1 (HIV-1) (dospělí a děti od 2 let) (viz body 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Ritonavir mají předepisovat pouze lékaři se zkušeností s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Pokud je ritonavir podáván k optimalizaci farmakokinetiky spolu s jinými proteázovými inhibitory, je třeba nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně podávaného proteázového inhibitoru.

U následujících HIV-1 proteázových inhibitorů bylo schváleno jejich současné užití s ritonavirem z důvodu optimalizace farmakokinetiky v níže uvedených dávkách.

Dospělí

Atazanavir 300 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně.

Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně.

Lopinavir v jednom přípravku s ritonavirem (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg nebo 800 mg/200 mg.

Tipranavir 500 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 200 mg dvakrát denně (kombinace tipranaviru s ritonavirem nemá být podána dosud ART neléčeným pacientům).

Darunavir 600 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně při antiretrovirové léčbě u pacientů již dříve antiretrovirovými (ART) léčených. Darunavir v dávce 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně může být užit u některých již dříve ART léčených pacientů. Pro další informace o režimu dávkování jednou denně u již dříve ART léčených pacientů viz SmPC pro darunavir.

Darunavir 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně u dosud ART neléčených pacientů.

Děti a dospívající

Ritonavir je určen pro děti ve věku 2 let a starší. Další doporučení pro dávkování naleznete v SmPC jednotlivých proteázových inhibitorů, u nichž je schváleno jejich současné podávání s ritonavirem.

Podrobnosti o přípravě dávek naleznete pod nadpisem Způsob podání níže a v bodě 6.6.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje naznačují, že u starších pacientů není nutná úprava dávkování ritonaviru (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že je ritonavir primárně metabolizován játry, může být, v závislosti na specifickém proteázovém inhibitoru, s nímž je společně užíván, vhodný ke zlepšení farmakokinetiky u pacientů s renální insuficiencí, je-li užíván s opatrností. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, neočekává se u pacientů s poruchou funkce ledvin pokles celkové tělesné clearance ritonaviru.

Porucha funkce jater

Ritonavir by neměl být užíván k optimalizaci farmakokinetiky u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater (viz bod 4.3). V situaci, kdy nejsou k dispozici farmakokinetické studie u pacientů se stabilním těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh stupeň C) bez dekompenzace, je při užití ritonaviru ke zlepšení farmakokinetiky zapotřebí opatrnosti, vzhledem k tomu, že může dojít ke zvýšení plazmatických hladin současně užívaného proteázového inhibitoru. Specifická doporučení pro užívání ritonaviru ke zlepšení farmakokinetiky u pacientů s poruchou funkce jater závisí na typu proteázového inhibitoru, s nímž je souběžně užíván. Specifické informace ohledně dávkování u těchto pacientů je nutno vyhledat v SmPC konkrétního současně užívaného proteázového inhibitoru.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Norvir u dětí mladších než 2 roky nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Norvir prášek pro perorální suspenzi se podává perorálně, nalitý do měkkého jídla (jablečné pyré nebo vanilkový pudink) nebo smíchaný s tekutinou (voda, čokoládové mléko nebo dětská strava). Pro bližší informace týkající se přípravy a podávání přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi viz bod 6.6. Mísení jinak, než je doporučeno, je zodpovědností zdravotnického pracovníka nebo uživatele.

Přípravek Norvir prášek pro perorální suspenzi má být užíván s jídlem. Hořkou chuť po požití přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi lze zmírnit podáním arašídového másla, pomazánky z lískových ořechů nebo sirupu z černého rybízu ihned po požití přípravku.

Předepsanou dávku přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi lze podat gastrickou sondou po smísení s vodou, jak je uvedeno v bodu 6.6. Viz pokyny k podání léčiva gastrickou sondou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním.

In vitro a *in vivo* studie prokázaly, že ritonavir je silným inhibitorem biotransformací zprostředkovaných CYP3A a CYP2D6. Schopnost ritonaviru ovlivňovat enzymy může být závislá na dávce (viz bod 5.1). U následujících léčiv je kontraindikováno jejich společné užití s ritonavirem a není-li uvedeno jinak, je užití kontraindikováno na základě schopnosti ritonaviru inhibovat

metabolismus souběžně užívaného léčivého přípravku, což se následně projeví zvýšením expozice souběžně užívaného léčivého přípravku a rizika klinicky významných nežádoucích účinků:

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky ve třídě	Odůvodnění
Zvýšení nebo snížení hladin současně užívaných léčivých přípravků		
Antagonisté α_1 -adrenoreceptorů	Alfuzosin	Zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu, což může vést k závažné hypotenzi (viz bod 4.5).
Analgetika	Pethidin, dextropropoxyfen	Zvýšení plazmatických koncentrací norpethidinu a dextropropoxyfenu. Riziko závažného útlumu dýchání nebo hematologických abnormalit nebo jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antianginózní přípravky	Ranolazin	Zvýšení plazmatických koncentrací ranolazinu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
Cytostatika	Neratinib	Zvýšení plazmatických koncentrací neratinibu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí, včetně hepatotoxicity (viz bod 4.5).
	Venetoklax	Zvýšení plazmatických koncentrací venetoklaxu. Zvýšení rizika syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během titrační fáze (viz bod 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidinu. Riziko arytmií nebo jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antibiotika	Kyselina fusidová	Zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny fusidové a ritonaviru.
Antiuratika	Kolchicin	Možné riziko vzniku závažných a/nebo život ohrožujících účinků u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz body 4.4 a 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, terfenadin	Zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu. Riziko závažných arytmií u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antipsychotika/neuroleptika	Lurasidon	Zvýšení plazmatických koncentrací lurasidonu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
	Klozapin, pimoqid	Zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu a pimozidu. Riziko závažných hematologických abnormalit či jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
	Kvetiapin	Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu, které mohou vést ke kómatu. Současné podávání s kvetiapinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Námelové alkaloidy	Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methyleergometrin	Zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů, vedoucí k akutní námelové toxicitě, včetně vasospasmu a ischemie.
GI prokinetika	Cisaprid	Zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu. Riziko závažných arytmii u tohoto přípravku tudíž vzrůstá.
Léčiva ovlivňující hladinu lipidů		
Inhibitory HMG Co-A reductázy	Lovastatin, simvastatin	Zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu a simvastatinu; zvýšení rizika myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).
Inhibitor mikrozomálního triacylglycerolového transferového proteinu (MTTP)	Lomitapid	Zvýšené plazmatické koncentrace lomitapidu (viz bod 4.5).
Inhibitory PDE5	Avanafil	Zvýšené plazmatické koncentrace avanafilu (viz body 4.4 a 4.5).
	Sildenafil	Je kontraindikován v případě, že je podáván k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH). Zvýšení plazmatických koncentrací sildenafilu. Z tohoto důvodu vzrůstá riziko možných nežádoucích účinků vyvolaných sildenafilem (jež zahrnují hypotenzi a synkopy). Viz body 4.4 a 4.5 pro současné užívání sildenafilu u pacientů s erektilní dysfunkcí.
	Vardenafil	Zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu (viz body 4.4 a 4.5).
Sedativa/hypnotika	Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálně podaný midazolam a triazolam	Zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, perorálně podaného midazolamu a triazolamu. Riziko extrémní sedace a útlumu dýchání u těchto přípravků tudíž vzrůstá. (Pro upozornění týkající se parenterálního podání midazolamu viz bod 4.5.)
Snížení hladiny léčivého přípravku obsahujícího ritonavir		
Rostlinné přípravky	Třezalka tečkovaná	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a snížených klinických účinků ritonaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

Ritonavir se používá k optimalizaci farmakokinetiky s jinými proteázovými inhibitory. Je vhodné vzít v úvahu úplný výčet upozornění a opatření pro užití vztahujících se ke konkrétnímu proteázovému inhibitoru, proto je třeba seznámit se s SmPC příslušného proteázového inhibitoru.

Ritonavir neléčí infekci HIV-1 nebo AIDS. U pacientů, užívajících ritonavir nebo jiná antiretrovirová léčiva, se mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace, související s infekcí HIV-1. Pacienti proto mají zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou pacientů s nemocemi spojenými s HIV.

Pacienti se souběžnými onemocněními

Pacienti s chronickým průjmem nebo malabsorpcí

Mimořádné sledování se doporučuje u pacientů, u kterých se objeví průjem. Vzhledem k relativně častému výskytu průjmů během léčby ritonavirem by mohlo dojít ke snížené absorpci a účinnosti (způsobené nižší compliance) ritonaviru nebo jiných současně podávaných léčivých přípravků. Těžké přetrvávající zvracení a/nebo průjem při léčbě ritonavirem může též zhoršit renální funkci. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje monitorovat renální funkci.

Hemofilie

U pacientů s hemofilií A a B léčených inhibitory proteázy byly popsány případy zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartrosu. Některým pacientům byla podána další dávka faktoru VIII. U více než poloviny hlášených případů se pokračovalo v léčbě inhibitory proteázy, případně se léčba opět zahájila, pokud byla přerušena. Uvádí se kauzální vztah, i když mechanismus účinku není objasněn. Pacienti s hemofilií si proto mají být vědomi možnosti zvýšeného krvácení.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Pankreatitida

O pankreatidě je nutno uvažovat, pokud klinické příznaky (nauzea, zvracení, bolest břicha) nebo patologické laboratorní nálezy (jako je zvýšení sérové lipázy nebo amylázy) naznačují možnost vzniku tohoto onemocnění. Pacienti s těmito příznaky nebo nálezy musí být vyšetřeni a v případě stanovení diagnózy pankreatitidy musí být léčba přípravkem Norvir ukončena (viz bod 4.8).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může vést ke klinicky závažným stavům nebo ke zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

V souvislosti s imunitní reaktivací byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto poruchy se mohou objevit v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby.

Onemocnění jater

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním (viz bod 4.2). Pacienti s chronickou hepatitidou B a C, kteří jsou léčeni kombinovanou antiretrovirovou léčbou, mají zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě souběžně probíhající antivirové léčby pro hepatitidu B nebo C odkazujeme na příslušné informace o přípravku týkající se daných léčivých přípravků.

Pacienti s preexistující poruchou funkce jater, jako je chronická aktivní hepatitida, mají při kombinované antiretrovirové terapii zvýšenou frekvenci poruch funkce jater a mají být proto sledováni podle standardní praxe. Pokud se u těchto pacientů objeví průkaz zhoršení onemocnění jater, musí se zvážit přerušování nebo ukončení léčby.

Onemocnění ledvin

Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, neočekává se u pacientů s postižením ledvin pokles celkové tělesné clearance ritonaviru (viz také bod 4.2).

Při užití tenofovir-disoproxil-fumarátu (TDF) v klinické praxi byly hlášeny případy selhání ledvin, poškození ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Prodloužení PR intervalu

Ukázalo se, že u některých zdravých dospělých subjektů ritonavir způsobuje mírné, asymptomatické prodloužení PR intervalu. U pacientů s přítomným strukturálním postižením srdce a preexistujícími abnormalitami převodního systému nebo u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž se ví, že způsobují prodloužení PR intervalu (jako verapamil nebo atazanavir), byly při užívání ritonaviru hlášeny vzácné případy atrioventrikulární blokády 2. nebo 3. stupně. U těchto pacientů musí být ritonavir užíván s opatrností (viz bod 5.1).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Inhibitory HIV-proteázy podávané společně s ritonavirem

Interakční profily inhibitorů HIV-proteázy podávaných současně s nízkou dávkou ritonaviru závisí na konkrétním současně podávaném proteázovém inhibitoru.

Popis mechanismů a potenciálních mechanismů, které přispívají k interakčnímu profilu proteázových inhibitorů, viz bod 4.5. Prostudujte si také SmPC konkrétního současně užívaného posíleného proteázového inhibitoru.

Tipranavir

Současné podávání tipranaviru s 200 mg ritonaviru bylo spojeno s hlášenými o klinické hepatitidě a jaterní dekompenzací včetně některých úmrtí. U pacientů s chronickou koinfekcí hepatitidou B nebo hepatitidou C je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože tyto pacienti mají zvýšené riziko hepatotoxicity.

Dávky ritonaviru nižší než 200 mg dvakrát denně se nemají používat, protože by mohly změnit profil účinnosti kombinace.

Fosamprenavir

Současné podávání fosamprenaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně nebylo klinicky hodnoceno. Použití vyšších dávek ritonaviru by mohlo změnit bezpečnostní profil kombinace, a proto se nedoporučuje.

Atazanavir

Současné podávání atazanaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg jednou denně nebylo klinicky hodnoceno. Použití vyšších dávek ritonaviru může změnit bezpečnostní profil atazanaviru (kardiální účinky, hyperbilirubinémie), a proto se nedoporučuje. Pouze při současném podávání atazanaviru s ritonavirem a efavirenzu by bylo možné zvážit zvýšení dávky ritonaviru na 200 mg jednou denně. V tomto případě je opodstatněné pečlivé klinické sledování. Další podrobnosti naleznete v SmPC pro atazanavir.

Další neantiretrovirové léčivé přípravky podávané společně s ritonavirem

Následující upozornění a opatření pro použití je třeba vzít v úvahu, jestliže je ritonavir užíván jako antiretrovirové léčivo. Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky v dávkách 100 mg a 200 mg, nelze jednoznačně říci, že následující upozornění a opatření pro použití pro něj rovněž platí. Jestliže je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky, pak je třeba vzít v úvahu úplný výčet upozornění a zvláštních opatření pro použití konkrétního proteázového inhibitoru, je tedy nutné seznámit se s bodem 4.4 v SmPC daného proteázového inhibitoru, aby bylo možné říci, zda níže uvedené informace v tomto případě platí.

Inhibitory PDE5

Obzvláštní pozornost má být věnována při preskripci sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce pacientům užívajícím ritonavir. Současné podávání ritonaviru a těchto léčivých přípravků může podstatně zvýšit jejich koncentraci a vést ke vzniku nežádoucích účinků, jako jsou hypotenze a protražovaná erekce (viz bod 4.5). Současné užívání avanafilu nebo vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání sildenafilu spolu s ritonavirem je kontraindikováno u pacientů s plicní arteriální hypertenzí (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy

Metabolismus inhibitorů HMG-CoA reductázy simvastatinu a lovastatinu probíhá ve velké míře přes CYP3A, současné užívání ritonaviru se simvastatinem nebo lovastatinem se tudíž nedoporučuje, vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Pokud se ritonavir užívá současně s atorvastatinem, který je v menším rozsahu metabolizován pomocí CYP3A, je rovněž nutná opatrnost a zvážení snížení dávek. Ačkoli eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení expozice rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při současném užívání spolu s ritonavirem, podávaným k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirové léčivo, mají být užívány nejnižší možné dávky atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem se nepředpokládají. Pokud je léčba inhibitorem HMG-CoA reductázy indikována, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin (viz bod 4.5).

Kolchicin

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A, jako je ritonavir, byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.5).

Digoxin

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při předepisování ritonaviru u pacientů užívajících digoxin, protože se předpokládá, že společné podávání ritonaviru s digoxinem povede ke zvýšení hladin digoxinu. Zvýšené hladiny digoxinu se mohou časem snižovat (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří při zahájení terapie ritonavirem již digoxin užívají, má být dávka digoxinu snížena na polovinu jejich normální dávky. Tyto pacienty je nutné sledovat pečlivěji než obvykle po dobu několika týdnů po zahájení společného podávání ritonaviru a digoxinu.

U pacientů, kteří při zahájení terapie digoxinem již užívají ritonavir, se léčba digoxinem zahajuje více pozvolna než obvykle. Hladiny digoxinu je v tomto období nutné monitorovat intenzivněji než obvykle a podle potřeby dávky upravovat, a to na základě klinických a elektrokardiografických nálezů a dle hladin digoxinu.

Ethinylestradiol

Jestliže je ritonavir, ať už v terapeutických či nízkých dávkách, užíván společně s kontraceptivy, jež obsahují ethinylestradiol, pak pravděpodobně snižuje jejich účinek a mění profil děložního krvácení. Je tedy vhodné zvážit užití bariérové nebo jiné nehormonální formy antikoncepce.

Glukokortikoidy

Souběžné podávání ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku

systemových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Trazodon

Při předepisování ritonaviru u pacientů léčených trazodonem je nutná zvláštní opatrnost. Trazodon je substrátem CYP3A4 a předpokládá se, že jeho podávání spolu s ritonavirem povede ke zvýšení hladin trazodonu. V interakčních studiích s jednorázovou dávkou u zdravých dobrovolníků byly pozorovány tyto nežádoucí účinky: nauzea, závratě, hypotenze a synkopa (viz bod 4.5).

Rivaroxaban

Podání ritonaviru se u pacientů užívajících rivaroxaban nedoporučuje vzhledem k riziku zvýšeného krvácení (viz bod 4.5).

Riocigvát

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice riocigvátu (viz bod 4.5).

Vorapaxar

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice vorapaxaru (viz bod 4.5).

Bedachilin

Silné inhibitory CYP3A4, jako jsou inhibitory proteáz, mohou zvýšit expozici bedachilinu, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s bedachilinem. Je proto třeba se kombinaci bedachilinu s ritonavirem vyhnout. Nicméně v případě, že přínos léčby převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.5 a viz SmPC pro bedachilin).

Delamanid

Současné užívání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A (ritonavir) může zvýšit expozici k metabolitu delamanidu, což bylo spojováno s prodloužením QTc intervalu. Proto v případě, že je společné podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nutné, je doporučeno během celého léčebného období velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.5 a viz SmPC pro delamanid).

Nesprávné užití léčivého přípravku

Zvláštní pozornost je třeba věnovat přesnému výpočtu dávky ritonaviru, předepsanému pořadí jednotlivých přípravků a informacím pro výdej a podávání přípravku, aby se minimalizovalo riziko chyb při nesprávném užití léčivého přípravku a poddávkování. Toto je obzvláště důležité u kojenců a malých dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ritonavir má vysokou afinitu k několika izoformám cytochromu P450 (CYP) a může inhibovat oxidaci s následující posloupností: CYP3A4 > CYP2D6. Současné užívání ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných prostřednictvím CYP3A může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací jiných léčivých přípravků, jež mohou zvyšovat nebo prodlužovat jeho terapeutické a nežádoucí účinky. U vybraných léčivých přípravků (jako např. alprazolam) může inhibiční vliv ritonaviru na CYP3A4 časem klesat. Ritonavir má také vysokou afinitu k P-glykoproteinu a může tento transportér inhibovat. Inhibiční vliv ritonaviru (ať už s či bez jiného proteázového inhibitoru) na aktivitu P-gp může časem klesat (viz digoxin a fexofenadin v tabulce níže „Účinky ritonaviru na neantiretrovirové léčivé přípravky“). Ritonavir může indukovat glukuronidaci a oxidaci, kterou zajišťuje CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, čímž zvyšuje biotransformaci některých léčivých přípravků metabolizovaných těmito cestami a může vést ke snížení systémové expozice těchto léčivých přípravků, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Důležité informace, týkající se lékových interakcí při podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky, jsou rovněž obsaženy v SmPC daného současně užívaného proteázového inhibitoru.

Léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny ritonaviru

Sérové koncentrace ritonaviru mohou být sníženy při současném užívání rostlinných přípravků, obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), což je dáno indukcí enzymů lékového metabolismu třezalkou tečkovanou. Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované proto nesmějí být užívány v kombinaci s ritonavirem. Pokud již pacient užívá třezalku tečkovanou, její užívání má být ukončeno a pokud je to možné, mají se zkontrolovat hladiny viru. Při ukončení léčby třezalkou tečkovanou může dojít k vzestupu hladin ritonaviru. Dávku ritonaviru je pak nutné upravit. Indukční účinek může přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3).

Sérové hladiny ritonaviru mohou být ovlivněny vybraným současně užívaným léčivým přípravkem (např. fenytoinem a rifampicinem). Tyto interakce jsou uvedeny v lékových interakcích v níže uvedené tabulce.

Léčivé přípravky, které jsou ovlivňovány použitím ritonaviru

Interakce mezi ritonavirem a inhibitory proteázy, antiretrovirovými léčivy jinými než jsou inhibitory proteázy a jinými neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou vyjmenovány v tabulkách níže. Tento seznam není úplný ani konečný. Je třeba si prostudovat jednotlivá SmPC.

Lékové interakce – ritonavir s inhibitory proteázy

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 à 24 hod.	100 à 24 hod.	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86 % ↑ 2krát	↑ 11krát ↑ 3–7krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny atazanaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost atazanaviru v dávce 300 mg jednou denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně v léčbě již dříve léčených pacientů. Další informace mohou lékaři nalézt v SmPC pro atazanavir.					
Darunavir	600, jednorázově	100 à 12 hod.	Darunavir	↑ 14krát	
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny darunaviru v důsledku inhibice CYP3A. Darunavir musí být užíván spolu s ritonavirem k zajištění jeho terapeutického účinku. Užívání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně spolu s darunavirem nebylo studováno. Další informace naleznete v SmPC pro darunavir.					
Fosamprenavir	700 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Amprenavir	↑ 2,4krát	↑ 11krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru (pocházejícího z fosamprenaviru) v důsledku inhibice CYP3A4. Fosamprenavir musí být podáván s ritonavirem, aby byl zajištěn jeho léčebný účinek. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost fosamprenaviru v dávce 700 mg dvakrát denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně. Podávání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně společně s fosamprenavirem nebylo zkoumáno. Další informace mohou lékaři nalézt v SmPC pro fosamprenavir.					

Indinavir	800 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Indinavir ²	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny indinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně. V případě současného podávání ritonaviru (100 mg dvakrát denně) a indinaviru (800 mg dvakrát denně) dbejte opatrnosti vzhledem ke zvýšenému riziku nefrolitiázy.					
Nelfinavir	1 250 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Nelfinavir	↑ 20–39 %	ND
			Ritonavir	↑ 20–39 %	ND
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny nelfinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně.					
Tipranavir	500 à 12 hod.	200 à 12 hod.	Tipranavir	↑ 11krát	↑ 29krát
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny tipranaviru v důsledku inhibice CYP3A. Tipranavir musí být podáván s malou dávkou ritonaviru, aby byl zajištěn léčebný účinek. Dávky ritonaviru nižší než 200 mg dvakrát denně nemají být podávány současně s tipranavirem, neboť mohou pozměňovat účinnost této kombinace. Další informace mohou lékaři nalézt v SmPC pro tipranavir.					

ND: nestanoveno.

1. Na základě zkřížené studie srovnání se 400 mg atazanaviru jednou denně samostatně.
2. Na základě zkřížené studie srovnání s 800 mg indinaviru třikrát denně samostatně.

Lékové interakce – ritonavir a antiretrovirová léčiva jiná než inhibitory proteázy

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C _{min}
Maravirok	100 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny maraviroku v důsledku inhibice CYP3A. Maravirok může být užíván spolu s ritonavirem ke zvýšení expozice maraviroku. Bližší informace naleznete v SmPC pro maravirok.					
Raltegravir	400, jednorázově	100 à 12 hod.	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Současné podávání ritonaviru a raltegraviru vede k nevelkému snížení hladin raltegraviru.					

Účinky ritonaviru na současně podávané neantiretroviróvé léčivé přípravky

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C _{max} současně podávaného léčivého přípravku
Antagonisté α₁-adrenoreceptorů				
Alfuzosin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Deriváty amfetaminu				
Amfetamin	Ritonavir podávaný jako antiretroviróvé léčivo s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrace amfetaminu a jeho derivátů. Při současném podávání těchto látek a ritonaviru v antiretrovirótických dávkách se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (viz bod 4.4).			
Analgetika				
Buprenorfin, norbuprenorfin, glukuronidované metabolity	16 à 24 hod.	100 à 12 hod.	↑ 57 % ↑ 33 % ↔	↑ 77 % ↑ 108 % ↔
Zvýšení plazmatických hladin buprenorfinu a jeho aktivního metabolitu nevedlo ke klinicky významným změnám farmakodynamiky u populace opioidy tolerujících pacientů. Z tohoto důvodu není nutná úprava dávkování buprenorfinu nebo ritonaviru, jsou-li tyto dva podávány společně. Pokud je ritonavir užíván v kombinaci s dalším inhibitorem proteázy a buprenorfinem, pak je třeba se s údaji o dávkování seznámit v SmPC daného souběžně užívaného inhibitoru proteázy.				
Pethidin, dextropropoxyfen	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací norpethidinu a dextropropoxyfenu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretroviróvé léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu. Proto se při současném podávání fentanylu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (včetně dechového útlumu).			
Methadon ¹	5, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 36 %	↓ 38 %
Zvýšení dávek methadonu může být nutné při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretroviróvé léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky v důsledku indukce glukuronidace. Na základě klinické odpovědi pacienta na léčbu methadonem má být zvážena úprava dávky.				
Morfín	Hladiny morfinu mohou být sníženy v důsledku indukce glukuronidace současně užívaným ritonavirem podávaným jako antiretroviróvé léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky.			
Antianginózní přípravky				
Ranolazin	Předpokládá se nárůst koncentrací ranolazinu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu a chinidinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			

Digoxin	0,5; v jedné i.v. dávce	300 à 12 hod., 3 dny	↑ 86 %	ND
	0,4; v jedné perorální dávce	200 à 12 hod., 13 dní	↑ 22 %	↔
Tato interakce může být způsobena efluxem digoxinu, jež je zprostředkován modifikací P-glykoproteinu ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Zvýšená hladina digoxinu pozorovaná u pacientů užívajících ritonavir se může časem s rozvojem indukce snížit.				
Antiastmatika				
Theofylin ¹	3 mg/kg à 8 hod.	500 à 12 hod.	↓ 43 %	↓ 32 %
Zvýšené dávkování theofylinu může být nutné při současném podávání ritonaviru v důsledku indukce CYP1A2.				
Cytostatika a inhibitory kinázy				
Afatinib	20 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./ 1 hod. před	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./ společné podání	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./ 6 hod. poté	↑ 11 %	↑ 5 %
Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a akutní inhibici P-gp ritonavirem. Rozsah zvýšení AUC a C _{max} závisí na načasování podávání ritonaviru. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání afatinibu s ritonavirem (viz SmPC pro afatinib). Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k afatinibu.				
Abemaciklib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 ritonavirem. Je třeba se vyhnout současnému podávání abemaciklibu a ritonaviru. Pokud je současné podávání považováno za nezbytné, doporučení pro úpravu dávkování naleznete v SmPC pro abemaciklib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k abemaciklibu.			
Apalutamid	Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést k snížené expozici ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může vést k potenciálním závažným nežádoucím účinkům včetně záchvatu. Současné užívání ritonaviru s apalutamidem se nedoporučuje.			
Ceritinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání ceritinibu s ritonavirem. Doporučení pro úpravu dávkování naleznete v SmPC pro ceritinib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k ceritinibu.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny, pokud užívány spolu s ritonavirem, což vede k možnému zvýšení incidence nežádoucích účinků.			
Enkorafenib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může zvýšit riziko toxicity včetně rizika závažných nežádoucích účinků, jako je prodloužení QT intervalu. Je třeba se vyhnout současnému podávání enkorafenibu a ritonaviru. Pokud je vyhodnoceno, že přínos léčby převáží nad rizikem a ritonavir musí být použit, pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli bezpečnosti.			
Fostamatiniib	Současné podávání fostamatiniibu a ritonaviru může zvýšit expozici metabolitu fostamatiniibu R406, což může vést k nežádoucím účinkům souvisejícím s dávkou, jako jsou hepatotoxicita, neutropenie, hypertenze nebo průjem. Pokud se takové účinky vyskytnou, vyhledejte doporučení o snížení dávky v SmPC pro fostamatiniib.			

Antidepressiva	
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo velmi pravděpodobně inhibuje CYP2D6, jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrací imipraminu, amitriptylinu, nortriptylinu, fluoxetinu, paroxetinu či sertralínu. Z tohoto důvodu se při současném podávání těchto léků s ritonavirem doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (viz bod 4.4).
Desipramin	100, v jedné 500 à 12 hod. ↑ 145 % ↑ 22 % perorální dávce AUC byla snížena o 15 % a C _{max} 2-hydroxy-metabolitu byla snížena o 67 %. Snížené dávkování desipraminu se doporučuje při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo.
Trazodon	50, v jedné dávce 200 à 12 hod. ↑ 2,4krát ↑ 34 % Zvýšení incidence s trazodonom spojených nežádoucích účinků bylo zaznamenáno při současném podávání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Jestliže je trazodon podáván současně s ritonavirem, pak je třeba užívat tuto kombinaci s opatrností a trazodon zpočátku podávat v nejnižších dávkách a sledovat klinickou odpověď a toleranci.
Léčiva k léčbě dny	
Kolchicin	Při současném užívání kolchicinu a ritonaviru se očekává vzestup koncentrací kolchicinu. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater léčených kolchicinem a ritonavirem (inhibice CYP3A4 a P-gp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.4). Další informace naleznete v SmPC pro kolchicin.
Antihistaminika	
Astemizol, terfenadin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Fexofenadin	Ritonavir může modifikovat P-glykoproteinem zprostředkovaný eflux fexofenadinu, je-li ritonavir podáván jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky, což následně vede ke zvýšení koncentrací fexofenadinu. Zvýšené hladiny fexofenadinu se mohou s rozvojem indukce časem snižovat.
Loratadin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací loratadinu. Proto se při současném podávání loratadinu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.

Antiinfektiva				
Kyselina fusidová	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací jak kyseliny fusidové, tak ritonaviru a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Rifabutin ¹	150 denně	500 à 12 hod.	↑ 4krát	↑ 2,5krát
Metabolit 25- <i>O</i> -desacetyl rifabutin			↑ 38krát	↑ 16krát
	Snížení dávky rifabutinu na 150 mg 3krát týdně lze indikovat u vybraných PI při současném podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky. Specifické doporučení o současném podávání inhibitoru proteázy můžete nalézt v SmPC konkrétního inhibitoru proteázy. Je potřeba zvážit použití oficiálních postupů vhodných pro léčbu tuberkulózy u HIV infikovaných pacientů.			
Rifampicin	Ačkoli rifampicin může indukovat metabolismus ritonaviru, omezené údaje naznačují, že při užívání vysokých dávek ritonaviru (600 mg dvakrát denně) spolu s rifampicinem, je dodatečný indukční efekt rifampicinu (vedle vlastního efektu ritonaviru) malý a při vysokodávkové léčbě ritonavirem nemusí mít na hladiny ritonaviru klinicky významný vliv. Vliv ritonaviru na rifampicin není znám.			
Vorikonazol	200 à 12 hod.	100 à 12 hod.	↓ 39 %	↓ 24 %
	Vorikonazol se nemá užívat současně s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky, pokud zhodnocení poměru přínosu/rizika pro pacienta použití vorikonazolu neodůvodní.			
Atovachon	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci a jako důsledek lze očekávat snížení plazmatické koncentrace atovachonu. Proto se při současném podávání atovachonu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování sérových hladin nebo léčebných účinků.			
Bedachilin	Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. Ve studii zaměřené na lékové interakce při jednorázové dávce bedachilinu a opakované dávce lopinaviru/ritonaviru byla hodnota AUC bedachilinu zvýšena o 22 %. Tento nárůst je pravděpodobně způsoben ritonavirem a výraznější účinek může být pozorován při dlouhodobém společném podávání. Vzhledem k riziku nežádoucích účinků souvisejících s bedachilinem je třeba se vyhnout kombinaci s ritonavirem. Pokud přínos převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.4 a viz SmPC pro bedachilin).			
Klarithromycin	500 à 12 hod.	200 à 8 hod.	↑ 77 %	↑ 31 %
metabolit 14-OH-klarithromycin			↓ 100 %	↓ 99 %
	V důsledku velkého terapeutického okna klarithromycinu by nemuselo být nutné snižovat dávkování u pacientů s normální renální funkcí. Klarithromycin v dávkách vyšších než 1 g denně nemá být podáván současně s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearance kreatininu 30 až 60 ml/min má být dávka snížena o 50 %, u pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min má být dávka snížena o 75 %.			

Delamanid	Není k dispozici žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. V klinické studii u zdravých dobrovolníků zkoumající vzájemné působení delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně a lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. Pokud je společné podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nezbytné, je vzhledem k riziku prodloužení QTc intervalu spojenému s DM-6705 doporučeno během celého období léčby delamanidem velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.4 a viz SmPC pro delamanid).
Erythromycin, itraconazol	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací erythromycinu a itraconazolu. Proto se při současném podávání erythromycinu či itraconazolu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Ketokonazol	200 denně 500 à 12 hod. ↑ 3,4krát ↑ 55 % Ritonavir inhibuje CYP3A zprostředkovaný metabolismus ketokonazolu. Vzhledem ke zvýšené incidenci gastrointestinálních a hepatálních nežádoucích účinků by mělo být zváženo snížení dávky ketokonazolu při jeho současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky.
Sulfamethoxazol/ trimethoprim ²	800/160, 500 à 12 hod. ↓ 20 %/↑ 20 % ↔ v jedné dávce Úprava dávkování sulfamethoxazolu/trimethoprimu v průběhu současné léčby ritonavirem by neměla být nutná.
Antipsychotika/neuroleptika	
Klozapin, pimoqid	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu či pimozidu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Haloperidol, risperidon, thioridazin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrací haloperidolu, risperidonu a thioridazinu. Proto se při současném podávání těchto látek a antiretrovirotických dávek ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Lurasidon	Předpokládá se nárůst koncentrací lurasidonu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s lurasonidem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Kvetiapin	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem je očekáváno zvýšení koncentrací kvetiapinu. Současné podávání ritonaviru a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvýšit toxicitu spojenou s kvetiapinem (viz bod 4.3).
β₂-antagonisté (dlouhodobě působící)	
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a následkem toho lze očekávat významný vzestup plazmatických koncentrací salmeterolu. Z tohoto důvodu se současné podávání nedoporučuje.
Antagonisté kalciových kanálů	
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Při současném podávání těchto látek a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.

Antagonisté endotelinových receptorů				
Bosentan	Při současné užívání bosentanu a ritonaviru může u bosentanu dojít ke zvýšení jeho maximální koncentrace v ustáleném stavu (C_{max}) a plochy pod křivkou (AUC).			
Riocigvát	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Společné podávání riocigvátu s ritonavirem se nedoporučuje (viz bod 4.4 a viz SmPC pro riocigvát).			
Námelové alkaloidy				
Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
GI prokinetika				
Cisaprid	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C				
Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici P-glykoproteinu, BCRP a OATP1B ritonavirem. Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru a ritonaviru se nedoporučuje z důvodu rizika zvýšení ALT, které souvisí se zvýšením expozice glekapreviru.			
Inhibitory HCV proteázy				
Simeprevir	200 à den	100 à 12 hod.	↑ 7,2krát	↑ 4,7krát
Ritonavir zvyšuje plazmatickou koncentraci simepreviru jako důsledek inhibice CYP3A4. Současné podání ritonaviru a simepreviru se nedoporučuje.				
Inhibitory HMG Co-A reduktázy				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Plazmatické koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jež jsou významně závislé na metabolismu pomocí CYP3A, jako jsou lovastatin a simvastatin, budou výrazně zvýšeny při současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Protože zvýšené koncentrace lovastatinu a simvastatinu mohou predisponovat ke vzniku myopatie včetně rhabdomyolýzy, je kombinace těchto léčivých látek s ritonavirem kontraindikována (viz bod 4.3). Atorvastatin je méně závislý na metabolismu CYP3A. Zatímco eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení expozice rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při použití v kombinaci s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirového léčiva má být užívána nejnižší možná dávka atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem nejsou očekávány. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin.			
Hormonální kontraceptiva				
Ethinylestradiol	50 mikrogramů, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 40 %	↓ 32 %
V důsledku snížení koncentrací ethinylestradiolu při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky má být používána bariérová nebo nehormonální forma antikoncepce. Ritonavir pravděpodobně mění profil děložního krvácení a snižuje účinnost kontraceptiv obsahujících estradiol (viz bod 4.4).				
Imunosupresiva				

Cyklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, takrolimu nebo everolimu. Proto je při současném podávání těchto látek a ritonaviru doporučováno pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
-------------------------------------	--

Léčiva ovlivňující hladinu lipidů

Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, se silnými inhibitory se jeho expozice zvyšuje přibližně 27krát. Předpokládá se nárůst koncentrací lomitapidu v důsledku inhibice CYP3A4 ritonavirem. Současné podávání ritonaviru s lomitapidem je kontraindikováno (viz SmPC pro lomitapid) (viz bod 4.3).
-----------	---

Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)

Avanafil	50, v jedné dávce 600 à 12 hod. ↑ 13krát ↑ 2,4krát Současné užití avanafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Sildenafil	100, v jedné dávce 500 à 12 hod. ↑ 11krát ↑ 4krát Při současném podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky je zapotřebí opatrnosti a dávky sildenafilu nemají v žádném případě přesáhnout 25 mg za 48 hodin (viz také bod 4.4). Současné podávání sildenafilu a ritonaviru je kontraindikováno u pacientů s plicní hypertenzí (viz bod 4.3).
Tadalafil	20, v jedné dávce 200 à 12 hod. ↑ 124 % ↔ Je třeba věnovat pozornost současnému užití tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky při současném snížení dávek na ne více než 10 mg tadalafilu každých 72 hodin spolu se zvýšeným sledováním nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Pokud je tadalafil v kombinaci s ritonavirem užíván u pacientů s plicní arteriální hypertenzí je nutné seznámit se se SmPC pro tadalafil.
Vardenafil	5, v jedné dávce 600 à 12 hod. ↑ 49krát ↑ 13krát Současné užití vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Sedativa/hypnotika

Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálně a parenterálně podaný midazolam	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3). Midazolam je rozsáhle metabolizován pomocí CYP3A4. Společné podání s ritonavirem může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pro společné podávání ritonaviru s benzodiazepiny. Na základě údajů u jiných inhibitorů CYP3A4 lze očekávat, že plazmatické koncentrace midazolamu budou výrazně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně. Proto nemá být ritonavir podáván spolu s perorálním midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při společném podávání ritonaviru s parenterálním midazolamem je nutná opatrnost. Údaje o společném podávání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3–4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě. Společné podání ritonaviru s parenterálním midazolamem má být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.
Triazolam	0,125, v jedné dávce 200; 4 dávky ↑ > 20krát ↑ 87 % Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací triazolamu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pethidin	50, v jedné perorální dávce	500 à 12 hod.	↓ 62 %	↓ 59 %
Metabolit norpethidin			↑ 47 %	↑ 87 %
<p>Užívání pethidinu s ritonavirem je kontraindikováno v důsledku zvýšených koncentrací metabolitu pethidinu, čili norpethidinu, který má jak analgetické, tak stimulační účinky na CNS. Zvýšené koncentrace norpethidinu mohou zvyšovat riziko jeho působení na CNS (např. záchvaty), viz bod 4.3.</p>				
Alprazolam	1, v jedné dávce	200 à 12 hod.; 500 à 12 hod.,	2 dny 10 dní	↑2,5krát ↔ ↓ 12 % ↓ 16 %
<p>Metabolismus alprazolamu byl po zahájení terapie ritonavirem inhibován. Po 10 dnech užívání ritonaviru u něj již nebyly žádné inhibiční účinky pozorovány. Dbejte zvýšené pozornosti v průběhu prvních několika dní současného podávání alprazolamu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky, než dojde k rozvoji indukce metabolismu alprazolamu.</p>				
Buspiron	<p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací buspironu. Proto se při současném podávání buspironu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.</p>			
Hypnotika				
Zolpidem	5	200; 4 dávky	↑ 28 %	↑ 22 %
<p>Zolpidem a ritonavir mohou být podávány současně při pečlivém sledování případných nadměrných sedativních účinků.</p>				
Přípravky k odvykání kouření				
Bupropion	150	100 à 12 hod.	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 à 12 hod.	↓ 66 %	↓ 62 %
<p>Bupropion je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2B6. Při současném užívání bupropionu spolu s opakovaným podáváním ritonaviru lze očekávat snížení hladin bupropionu. Tyto účinky pravděpodobně způsobuje indukce metabolismu bupropionu. Nicméně, protože u ritonaviru byla pozorována inhibice CYP2B6 <i>in vitro</i>, doporučené dávky bupropionu nemají být překročeny. Na rozdíl od dlouhodobého podávání ritonaviru, nebyla při krátkodobém užívání nízkých dávek ritonaviru (200 mg dvakrát denně po dobu 2 dní) pozorována žádná významná interakce s bupropionem, předpokládané snížení koncentrací bupropionu může mít nástup několik dní po zahájení současného užívání ritonaviru.</p>				
Steroidy				
Inhalační, injekční nebo intranasální flutikason-propionát, budesonid, triamcinolon	<p>Systémové účinky kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (ve výše uvedené studii bylo zjištěno, že plazmatické hladiny kortizolu byly sníženy o 86 %) byly hlášeny u pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranasálně podaným flutikason-propionátem. Ty se rovněž mohou vyskytovat při léčbě jinými kortikosteroidy metabolizovanými cestou CYP3A, např. budesonidem a triamcinolonem. Následkem toho se souběžné užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklomethason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku postupně snižovat pomaleji (po delší dobu) než obvykle.</p>			

Dexamethason	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací dexamethasonu. Proto se při současném podávání dexamethasonu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
Prednisolon	20	200 à 12 hod.	↑ 28 %	↑ 9 %
Při současném podávání prednisolonu a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků. Hodnota AUC metabolitu prednisolonu se zvýšila o 37 % po 4 dnech podávání spolu s ritonavirem, resp. o 28 % po 14 dnech podávání.				
Substituční léčba hormony štítné žlázy				
Levothyroxin	Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy naznačující možnou interakci mezi přípravky obsahujícími ritonavir a levothyroxinem. U pacientů léčených levothyroxinem mají být monitorovány hladiny TSH minimálně první měsíc po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem.			
ND: nestanoveno				
1. Na základě srovnání paralelních skupin.				
2. Při současném podávání sulfamethoxazolu a trimethoprimu.				

Kardiologické a neurologické příhody byly popsány při současném podávání ritonaviru s disopyramidem, mexiletinem nebo nefezadonem. Nelze proto vyloučit možné lékové interakce.

Vzhledem k tomu, že mimo výše jmenované interakce je ritonavir navíc silně vázán na bílkoviny, je třeba zvážit možnost zvýšení jeho terapeutických nebo toxických účinků při jeho vytěsnění z vazby na bílkoviny jiným současně podaným léčivým přípravkem.

Důležité informace, týkající se lékových interakcí v situaci, kdy je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky jsou také obsaženy v SmPC současně užívaného proteázového inhibitoru.

Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂-receptorů

Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂-receptorů (např. omeprazol nebo ranitidin) mohou snižovat koncentrace současně užívaných proteázových inhibitorů. Specifické informace, týkající se vlivu současného užívání přípravků na překyselení žaludku naleznete v SmPC daného současně užívaného proteázového inhibitoru. Na základě interakčních studií s proteázovými inhibitory a přidáním ritonavirem (lopinavir/ritonavir, atazanavir) lze říci, že i přes mírné změny expozice (přibližně 6–18 %), současné užívání omeprazolu nebo ranitidinu účinnost ritonaviru, užívaného k optimalizaci farmakokinetiky, významně neovlivňuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V těhotenství bylo působení ritonaviru vystaveno velké množství těhotných žen (6 100 živě narozených dětí). Z nich bylo 2 800 živě narozených dětí vystaveno jeho působení v prvním trimestru. Tyto údaje se z velké většiny vztahují k expozici ritonaviru, kdy byl užíván v kombinované terapii a nikoli v jeho terapeutických dávkách, ale v nižším dávkovacím schématu jakožto prostředek k optimalizaci farmakokinetiky jiných PI. Tyto údaje nenaznačují vzestup v počtu defektů u narozených dětí ve srovnání s počty defektů u dětí v běžné populaci, které eviduje registr vrozených vad. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Norvir může být používán v průběhu těhotenství, pokud je to klinicky potřebné.

Ritonavir negativně ovlivňuje účinek perorálních kontraceptiv. Během léčby je proto třeba používat jinou, účinnou a bezpečnou antikoncepci.

Kojení

Omezené publikované údaje uvádějí, že ritonavir je přítomen v mateřském mléce.

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu ritonaviru na kojené dítě nebo o vlivu léčiva na tvorbu mléka. Z důvodu možnosti (1) přenosu HIV (u HIV negativních dětí), (2) rozvoje virové rezistence (u HIV pozitivních dětí) a (3) závažných nežádoucích účinků u kojených dětí nemají ženy, které žijí s virem HIV, kojit děti, pokud užívají přípravek Norvir.

Fertilita

Nebyl zjištěn žádný účinek ritonaviru na fertilitu. Studie provedené na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky ritonaviru na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Závratě jsou známým nežádoucím účinkem, který je třeba vzít v úvahu při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nežádoucí účinky spojené s užíváním ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky závisí na konkrétním současně užívaném proteázovém inhibitoru. S informacemi o nežádoucích účincích se seznamte v SmPC daného současně užívaného proteázového inhibitoru.

Nežádoucí účinky u dospělých pacientů hlášené z klinických studií a po uvedení přípravku na trh

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů, užívajících ritonavir samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretroviroty, byly gastrointestinální nežádoucí účinky (včetně průjmu, nauzey, zvracení, bolestí břicha (epi- a hypogastria)), neurologické poruchy (včetně parestézie a orální parestézie) a únava/astenie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky střední až závažné intenzity s možným nebo pravděpodobným vztahem k ritonaviru. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti na: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky, u nichž je uvedena neznámá frekvence výskytu, byly zjištěny ve sledování po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky u dospělých pacientů z klinických studií a po uvedení přípravku na trh		
Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Pokles počtu leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu, pokles počtu neutrofilů, zvýšení počtu eosinofilů, trombocytopenie
	Méně časté	Vzestup počtu neutrofilů
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita včetně kopřivky a otoku obličeje
	Vzácné	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, dna, edém a periferní edém, dehydratace (obvykle spojená s gastrointestinálními symptomy)

	Méně časté	Diabetes mellitus
	Vzácné	Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie, orální a periferní parestézie, bolest hlavy, závrat', periferní neuropatie
	Časté	Nespavost, úzkost, zmatenost, poruchy pozornosti, synkopa, záchvaty
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění
Srdeční poruchy	Méně časté	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, hypotenze včetně ortostatické hypotenze, chladná akra končetin
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Faryngitida, orofaryngeální bolest, kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha (epi- a hypogastria), nauzea, průjem (včetně závažného, s elektrolytovou dysbalancí), zvracení, dyspepsie
	Časté	Anorexie, flatulence, ulcerace v ústní dutině, gastrointestinální krvácení, gastroesofageální refluxní choroba, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatitida (včetně zvýšení AST, ALT, GGT), zvýšení bilirubinu v krvi (včetně žloutenky)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Pruritus, vyrážka (včetně erytematózní a makulopapulární)
	Časté	Akné
	Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie a bolest zad
	Časté	Myozitida, rhabdomyolýza, myalgie, myopatie/zvýšení CPK
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Zvýšené močení, porucha ledvin (např. oligurie, zvýšení kreatininu)
	Méně časté	Akutní renální selhání
	Není známo	Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava včetně astenie, zrudnutí, pocity horka
	Časté	Horečka, úbytek tělesné hmotnosti
Vyšetření	Časté	Zvýšení amylázy, pokles koncentrace volného a celkového thyroxinu
	Méně časté	Zvýšení glykemie, zvýšení koncentrace magnesia, zvýšení alkalické fosfatázy

Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů užívajících ritonavir samotný nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky se vyskytlo zvýšení jaterních aminotransferáz na hodnoty vyšší než je pětinašobek horní hranice normálních hodnot, klinická hepatitida a žloutenka.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byla hlášena také autoimunitní onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); avšak doba do jejich nástupu je více variabilní, mohou se vyskytnout v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených ritonavirem byla pozorována pankreatitida, a to i u těch, u nichž došlo k rozvoji hypertriacylglycerolemie. V některých případech mělo toto onemocnění až fatální průběh. Pacienti s pokročilou formou HIV mohou mít riziko zvýšení triacylglycerolů a pankreatitidy (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil přípravku Norvir u dětí ve věku 2 let a starších je podobný jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušeností s předávkováním člověka ritonavirem je málo. Jeden pacient během klinických zkoušek užíval 1 500 mg/den ritonaviru po dva dny. Pociťoval parestezie, které zmizely po snížení dávek. Byl hlášen případ renálního selhání s eosinofilií.

Známky toxicity pozorované u zvířat (myši a potkanů) zahrnovaly sníženou aktivitu, ataxii, dyspnoe a třes.

Léčba

Při předávkování ritonavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování má spočívat v základních podpůrných opatřeních, jako jsou monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k charakteru rozpustnosti a možnosti vylučování střevem je doporučováno provést gastrointestinální laváž a podat živočišné uhlí. Protože ritonavir je metabolizován hlavně játry a je značně vázán na bílkoviny, je málo pravděpodobné, že by dialýzou bylo odstraněno signifikantní množství léku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteáz,
ATC kód: J05AE03

Ritonavirem indukované vystupňování farmakokinetiky vychází z působení ritonaviru jakožto silného inhibitoru metabolismu zprostředkovaného CYP3A. Stupeň zvýšení závisí na cestě, kterou je daný současně užívaný proteázový inhibitor metabolizován a na zásahu současně užívaného proteázového inhibitoru do metabolismu ritonaviru. Maximální inhibice metabolismu současně užívaného proteázového inhibitoru je nejčastěji dosaženo při užití ritonaviru v dávkách od 100 mg do 200 mg denně a závisí na současně užívaném proteázovém inhibitoru.

Ritonavir je perorálně účinný peptidomimetický inhibitor aspartyl proteáz HIV-1 a HIV-2. Inhibice HIV proteázy znemožňuje enzymu zpracovat polyproteinový prekurzor gag-pol, což vede k produkci HIV partikulí nezralé morfologie, které nejsou schopné zahájit další cykly infekce. Ritonavir působí selektivně na HIV proteázy a je jen slabě účinný na lidské aspartyl proteázy.

Další informace o vlivu ritonaviru na metabolismus současně podávaného inhibitoru proteázy naleznete v bodě 4.5 a v SmPC konkrétních současně podávaných inhibitorů proteázy.

Projevy na elektrokardiogramu

QTcF interval byl hodnocen v randomizované, placebem a aktivní látkou (moxifloxacin v dávce 400 mg denně) kontrolované zkřížené studii u 45 zdravých dospělých jedinců; přičemž bylo ve dni 3 provedeno 10 měření v rozmezí 12 hodin. Maximální průměrná odchylka QTcF intervalu (při 95% horní hranici spolehlivosti) byla u pacientů užívajících placebo 5,5 v porovnání se 7,6 u pacientů, jež užívali ritonavir v dávce 400 mg dvakrát denně. Expozice ritonaviru ve dni 3 byla přibližně 1,5krát vyšší než ta, která byla pozorována v ustáleném stavu při dávkování 600 mg dvakrát denně. U žádného ze subjektů nedošlo ke zvýšení QTcF o ≥ 60 ms oproti výchozímu stavu nebo k překročení QTcF intervalu přes potenciálně klinicky významnou hranici 500 ms.

Mírné prodloužení PR intervalu bylo také pozorováno u subjektů užívajících ritonavir ve stejné studii ve dni 3. Průměrné odchylky PR intervalu od výchozí hodnoty se ve 12hodinovém intervalu po podání pohybovaly v rozmezí 11,0 až 24,0 ms. Maximální PR interval dosahoval 252 ms, současně nebyla pozorována žádná srdeční blokáda druhého nebo třetího stupně (viz bod 4.4).

Rezistence

In vitro byly od pacientů léčených terapeutickými dávkami ritonaviru vyselektovány a izolovány ritonavir-rezistentní klony HIV-1.

Redukce antiretrovirální aktivity ritonaviru je primárně spojena s mutací proteázy V82 A/F/T/S a I84V. Nahromadění jiných mutací genu proteázy (včetně těch na pozicích 20, 33, 36, 46, 54, 71 a 90) může také přispět k rezistenci na ritonavir. Obecně lze říci, že pokud dojde k nahromadění mutací, jež jsou spojeny s rezistencí na ritonavir, může citlivost k jiným vybraným PI v důsledku zkřížené rezistence klesat. Seznamte se se specifickými údaji týkajícími se mutací proteázy, jež jsou spojeny se sníženou odpovědí na tyto léčivé látky v SmPC či v oficiálních kontinuálně aktualizovaných zprávách, týkajících se ostatních proteázových inhibitorů.

Klinické farmakodynamické údaje

Ritonavir byl původně vyvinut a schválen s maximální denní dávkou 1 200 mg denně jako samostatný antiretrovirový přípravek. Současná léčebná doporučení doporučují používat ritonavir pro optimalizaci farmakokinetiky ostatních proteázových inhibitorů v nižších denních dávkách a nejčastěji se používá

v dávkách 100 až 200 mg/den. SmPC současně podávaných proteázových inhibitorů popisují klinický vývoj pro použití ritonaviru pro optimalizaci farmakokinetiky.

Pediatrická populace

V otevřené studii, dokončené v roce 1998, u klinicky stabilních dětí infikovaných virem HIV byl zjištěn po 48 týdenní léčbě signifikantní rozdíl ($p = 0,03$) v detekovatelných hladinách RNA při užití léčebného režimu se třemi léky (ritonavir, zidovudin a lamivudin).

Ve studii, dokončené v roce 2003, byl u 50 dětí ve věku od 4 týdnů do 2 let, infikovaných HIV-1, dosud neléčených proteázovými inhibitory a lamivudinem, ritonavir užíván v dávkách 350 nebo 450 mg/m² každých 12 hodin společně se zidovudinem v dávce 160 mg/m² každých 8 hodin a lamivudinem v dávce 4 mg/kg každých 12 hodin. V intent-to-treat analýzách dosáhlo 72 % pacientů snížení HIV-1 RNA v plazmě na ≤ 400 kopií/ml v 16. týdnu a 36 % pacientů tohoto výsledku ve 104. týdnu. Odpověď byla shodná u obou dávkovacích režimů a napříč celým věkovým spektrem pacientů.

Ve studii dokončené v roce 2000 byl 76 HIV-1 pozitivním dětem ve věku 6 měsíců až 12 let, které nebyly předtím proteázovými inhibitory či lamivudinem a/nebo stavudinem léčeny, podáván ritonavir v dávce 350 nebo 450 mg/m² každých 12 hodin současně s lamivudinem a stavudinem. Dle analýz „Intent to treat“ (analýza podle původního léčebného záměru) došlo v týdnu 48 u 50 % dětí ve skupině užívající dávku 350 mg/m² a u 57 % dětí ve skupině užívající dávku 450 mg/m² ke snížení počtu kopií HIV-1 RNA v plazmě na ≤ 400 kopií/ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dosud nebylo možné stanovit rozsah absorpce a absolutní biologickou dostupnost, neboť neexistuje parenterální forma ritonaviru. Farmakokinetika opakovaných dávek ritonaviru byla sledována u HIV pozitivních nehladovějících dospělých dobrovolníků. Akumulace ritonaviru je po opakovaných dávkách o něco nižší, než by se očekávalo podle parametrů jedné dávky. Je to způsobeno nárůstem zdánlivé clearance (Cl/F) v závislosti na dávce a na čase. Hladina ritonaviru po čase klesla nejspíše indukcí enzymů, ale do konce 2. týdne se stabilizovala. Čas, potřebný k dosažení maximální koncentrace (T_{max}), zůstával konstantní i se stoupající dávkou přibližně na 4 hodinách. Renální clearance byla v průměru nižší než 0,1 l/hod a byla poměrně stabilní v celém dávkovacím rozmezí.

Farmakokinetické parametry, které byly pozorovány v různých dávkovacích režimech samostatně podaného ritonaviru, jsou uvedeny v tabulce níže.

Rozpis dávkovacích režimů ritonaviru

	100 mg jednou denně	100 mg dvakrát denně ¹	200 mg jednou denně	200 mg dvakrát denně
C_{max} (μg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C_{min} (μg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC _{12 nebo 24 hod} (μg.hod/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
$t_{1/2}$ (hod)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/hod)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹Hodnoty jsou uvedeny ve formě aritmetických průměrů. Poznámka: ritonavir byl ve všech uvedených dávkovacích režimech podáván po jídle.

Farmakokinetická interakce mezi ritonavirem a indinavirem byla hodnocena u 5 skupin zdravých dospělých dobrovolníků v randomizované, otevřené studii s vícenásobným podáváním. V ustáleném stavu zvyšoval ritonavir plazmatické koncentrace indinaviru s plochou pod křivkou (AUC) zvýšenou až na 475 % a maximální koncentrací (C_{max}) zvýšenou až na 110 %.

Ve studii hodnotící farmakokinetickou interakci mezi ritonavirem a sachinavirem u zdravých dobrovolníků v 6 skupinách zkřížené studie s jednou dávkou vedlo současné podávání ritonaviru a sachinaviru k > 50násobnému zvýšení AUC a 22násobnému zvýšení C_{max} sachinaviru.

Vliv potravy na perorální absorpci

Podání jednorázové dávky 100 mg ritonaviru prášku pro perorální suspenzi se středně tučným jídlem (617 kcal, 29 % kalorií z tuku) bylo spojeno s průměrným snížením AUC_{inf} a C_{max} ritonaviru o 23, resp. 39 %, vzhledem k podání nalačno. Podání s vysoce tučným jídlem (917 kcal, 60 % kalorií z tuku) bylo spojeno s průměrným snížením AUC_{inf} a C_{max} ritonaviru o 32, resp. 49 %, vzhledem k podání nalačno.

Distribuce

Po jedné dávce 600 mg činí zdánlivý distribuční objem (V_B/F) ritonaviru přibližně 20–40 l. Vazba ritonaviru na bílkoviny lidské plazmy byla zhruba 98–99 % a je konstantní v rozmezí koncentrací 1,0–100 $\mu\text{g/ml}$. Ritonavir se váže se srovnatelnou afinitou ke kyselému α_1 -glykoproteinu (AAG) a lidskému sérovému albuminu (HSA).

Studie tkáňové distribuce u potkanů pomocí ^{14}C značeného ritonaviru prokázaly nejvyšší koncentrace v játrech, nadledvinkách, pankreatu, ledvinách a štítné žláze. Hodnoty poměru distribuce v tkáních a plazmě okolo 1, které byly naměřené v lymfatických uzlinách potkanů, potvrzují distribuci ritonaviru do lymfatického systému. Do mozku ritonavir proniká minimálně.

Biotransformace

Bylo zjištěno, že ritonavir je silně metabolizován hepatálním systémem cytochromu P450, primárně skupinou izozymů CYP3A a v menší míře izoformou CYP2D6. Studie na zvířatech, jakož i pokusy s lidskými jaterními mikrozomy *in vitro* naznačují, že ritonavir se primárně metabolizuje oxidativní cestou. U lidí byly zjištěny 4 metabolity ritonaviru. Hlavním z nich je izopropylthiazolový oxidační metabolit (M-2), který má srovnatelnou antivirovou aktivitu jako výchozí sloučenina. Hodnota AUC tohoto metabolitu však činila přibližně 3 % AUC ritonaviru.

Podání nízkých dávek ritonaviru vedlo k silnému ovlivnění farmakokinetiky jiných inhibitorů proteázy (a dalších přípravků metabolizovaných systémem CYP3A4), přičemž ostatní inhibitory proteázy mohou ovlivňovat farmakokinetiku ritonaviru (viz bod 4.5).

Eliminace

Studie u lidí s radioizotopicky značeným ritonavirem dokázaly, že je primárně vylučován hepatobiliárním systémem; přibližně 86 % radioizotopu bylo zachyceno ve stolici. Část vyloučeného radioizotopu je považována za neabsorbovaný ritonavir. V těchto studiích nebylo zjištěno, že by ledviny byly hlavní cestou vylučování ritonaviru. Tyto nálezy jsou ve shodě s pokusy na zvířatech.

Zvláštní skupiny pacientů

Mezi muži a ženami nebyly zaznamenány klinicky významné rozdíly v AUC nebo C_{max} . Farmakokinetické parametry ritonaviru nebyly statisticky významně svázané s tělesnou hmotností nebo aktivní tělesnou hmotou. Je-li ritonavir podáván v dávkách 100 mg v kombinaci s lopinavirem nebo je podáván ve vyšších dávkách samostatně bez jiného proteázového inhibitoru, jsou plazmatické expozice ritonaviru u pacientů ve věku 50–70 let srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u mladších pacientů.

Pacienti s poruchou funkce jater

Po opakovaném podávání ritonaviru zdravým dobrovolníkům (500 mg dvakrát denně) a osobám s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A a B, 400 mg dvakrát denně) se mezi těmito dvěma skupinami nelišila významně expozice ritonaviru po normalizaci dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika ritonaviru nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin studována. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, neočekávají se u pacientů s poruchou funkce ledvin změny v celkové tělesné clearance ritonaviru.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly zjišťovány u dětí starších dvou let infikovaných HIV virem, které dostávaly dávky od 250 mg/m² dvakrát denně do 400 mg/m² dvakrát denně. Zjištěné koncentrace po podávání 350–400 mg/m² ritonaviru dvakrát denně byly u dětských pacientů srovnatelné s koncentracemi, které byly zjištěny u dospělých osob, které dostávaly 600 mg ritonaviru (přibližně 330 mg/m²) dvakrát denně. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m²) byla u pediatrických pacientů starších 2 let ve všech dávkovacích režimech přibližně 1,5 až 1,7krát vyšší, než u dospělých subjektů.

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly hodnoceny u HIV infikovaných dětí ve věku do 2 let, jimž byly podávány dávky od 350 mg/m² dvakrát denně do 450 mg/m² dvakrát denně. Koncentrace ritonaviru, získané v této studii, byly velmi proměnlivé a poněkud nižší než ty, jež byly získány při podávání 600 mg (přibližně 330 mg/m²) ritonaviru dvakrát denně dospělým osobám. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m²) klesala s věkem, průměrné hodnoty se u dětí do 3 měsíců věku pohybovaly okolo 9,0 l/hod/m², u dětí mezi 3–6 měsíci věku byla 7,8 l/hod/m² a u dětí ve věku od 6 do 24 měsíců byla 4,4 l/hod/m².

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie při opakovaném podání ritonaviru u zvířat vymezyly hlavní cílové orgány – játra, sítnice, štítná žláza a ledviny. Jaterní změny postihly hepatocelulární, biliární a fagocytární elementy, což je doprovázeno zvýšením jaterních enzymů. Ve všech studiích na hlodavcích byla zaznamenána hyperplazie pigmentového epitelu sítnice (RPE) a degenerace sítnice, tento nálezn však nebyl pozorován u psů. Ultrastrukturální vyšetření naznačuje, že uvedené změny sítnice mohou být způsobené fosfolipidózou. Nicméně v klinických studiích u lidí se toto postižení oka neobjevilo. Všechny změny na štítné žláze byly po vysazení léku reverzibilní. Klinické studie u lidí neprokázaly žádné klinicky významné změny funkčních testů štítné žlázy. U potkanů byly zaznamenány změny na ledvinách, spočívající v degeneraci ledvinných tubulů, chronickém zánětu a proteinurii, což se ale zdá být druhově specifické spontánní onemocnění. Ve studiích u lidí se klinicky významné abnormality ledvin neobjevily.

Vývojová toxicita u potkanů (embryonální letalita, snížená hmotnost plodu, opožděná osifikace a odchylky vývoje viscerálních orgánů včetně opožděného sestupu varlat) se objevila hlavně při dávce toxické pro matku. Vývojová toxicita u králíků (embryonální letalita, nízká početnost vrhu, snížená hmotnost plodů) se objevila při dávce toxické pro matku.

Ritonavir nebyl shledán mutagenním a klastogenním v celé sérii testů *in vitro* i *in vivo* včetně Amesova testu reverzní mutace bakterií *S. typhimurium* a *E. coli*, testu na myším lymfomu, myšího mikronukleárního testu a testu chromozomální aberace lidských lymfocytů.

V dlouhodobých studiích kancerogenity ritonaviru na myších a potkanech se prokázal tumorigenní potenciál specifický pro tyto druhy, který však není považován za významný u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kopovidon
Sorbitan-laurát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Po smísení s jídlem nebo tekutinou, jak je popsáno v bodě 4.2: spotřebujte během 2 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Sáčky s fólií z polyethylen/hliník/polyethylentereftalátu.

30 sáčků v krabičce. Baleno s mísicí nádobkou a dvěma 10ml kalibrovanými stříkačkami pro perorální podání.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro bližší informace týkající se přípravy a podání přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi pro pacienta nebo poskytovatele zdravotní péče viz příbalová informace, bod 3.

Podání s jídlem

- Celý obsah jednoho sáčku vysypte do malého množství měkkého jídla (např. jablečné pyré nebo vanilkový pudink). Celé smíchané jídlo má být podáno během 2 hodin.

Podání s tekutinou

Celý obsah každého sáčku má být rozpuštěn v 9,4 ml tekutiny (voda, čokoládové mléko nebo dětská strava), čímž vznikne koncentrace 10 mg/ml. Pacienta/poskytovatele zdravotní péče je třeba poučit, aby se řídili níže uvedenými instrukcemi:

- Dávkovací stříkačku pro perorální podání a mísicí nádobku před prvním použitím umyjte v teplé vodě s prostředkem na nádobí, opláchněte a nechte uschnout na vzduchu.
- Za použití dávkovací stříkačky pro perorální podání odměřte 9,4 ml tekutiny, odstraňte bubliny a přemístěte kapalinu do mísicí nádoby. Veškerá měření mají být v ml za použití odměrné stříkačky.
- Vysypte celý obsah jednoho sáčku (100 mg) do mísicí nádoby.
- Uzavřete víčkem a pořádně protřepejte po dobu nejméně 90s, dokud se všechny hrudky nerozpustí.
- Nechte tekutinu 10 minut odstát, dokud nezmizí většina bublin.
- Použijte dávkovací stříkačku pro perorální podání k odměření a podání předepsaného objemu v ml (viz bod 4.2). Ujistěte se, že jste před podáním odstranili bubliny.
- Jakmile je prášek smíchán, připravená suspenze se má použít během 2 hodin.
- Tekutinu zbylou v mísicí nádobce zlikvidujte.
- Ihned po použití umyjte dávkovací stříkačku pro perorální podání a mísicí nádobku teplou vodou a mycím prostředkem.
- Jestliže se stříkačka zlomí nebo je její použití obtížné, vyhoďte ji a použijte novou.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/96/016/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 1996

Datum posledního prodloužení: 26. srpna 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norvir 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Tableta je oválná, bílé barvy s vyraženým „NK“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ritonavir je indikován k optimalizaci farmakokinetiky současně podávaných inhibitorů proteázy jako součást antiretrovirové kombinované léčby u pacientů infikovaných virem lidské imunodeficiency-1 (HIV-1) (dospělí a děti od 2 let) (viz body 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Ritonavir mají předepisovat pouze lékaři se zkušeností s léčbou HIV infekce.

Přípravek Norvir potahované tablety se užívá perorálně, spolu s jídlem (viz bod 5.2).

Potahované tablety přípravku Norvir by měly být polykány vcelku, bez kousání, pülání nebo drcení.

Dávkování

Pokud je ritonavir podáván k optimalizaci farmakokinetiky spolu s jinými proteázovými inhibitory, je třeba nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně podávaného proteázového inhibitoru (PI).

U následujících HIV-1 proteázových inhibitorů bylo schváleno jejich současné užití s ritonavirem z důvodu optimalizace farmakokinetiky v níže uvedených dávkách.

Dospělí

Atazanavir 300 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně.

Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně.

Lopinavir v jednom přípravku s ritonavirem (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg nebo 800 mg/200 mg.

Tipranavir 500 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 200 mg dvakrát denně (kombinace tipranaviru s ritonavirem nemá být podána dosud ART neléčeným pacientům).

Darunavir 600 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně při antiretrovirové léčbě u pacientů již dříve antiretrovirotiky (ART) léčených. Darunavir v dávce 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně může být užit u některých již dříve ART léčených pacientů. Pro další informace o režimu dávkování jednou denně u již dříve ART léčených pacientů viz SmPC pro darunavir.

Darunavir 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně u dosud ART neléčených pacientů.

Děti a dospívající

Ritonavir je určen pro děti ve věku 2 let a starší. Další doporučení pro dávkování naleznete v SmPC jednotlivých proteázových inhibitorů, u nichž je schváleno jejich současné podávání s ritonavirem.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje naznačují, že u starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že je ritonavir primárně metabolizován játry, může být, v závislosti na specifickém proteázovém inhibitoru, s nímž je společně užíván, vhodný ke zlepšení farmakokinetiky u pacientů s renální insuficiencí, je-li užíván s opatrností. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, neočekává se u pacientů s postižením ledvin pokles celkové tělesné clearance ritonaviru.

Porucha funkce jater

Ritonavir by neměl být užíván k optimalizaci farmakokinetiky u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater (viz bod 4.3). V situaci, kdy nejsou k dispozici farmakokinetické studie u pacientů se stabilním těžkým postižením jater (Child Pugh stupeň C) bez dekompenzace, je při užití ritonaviru ke zlepšení farmakokinetiky zapotřebí opatrnosti, vzhledem k tomu, že může dojít ke zvýšení plazmatických hladin současně užívaného proteázového inhibitoru. Specifická doporučení pro užívání ritonaviru ke zlepšení farmakokinetiky u pacientů s poruchou funkce jater závisí na typu proteázového inhibitoru, s nímž je souběžně užíván. Specifické informace ohledně dávkování u těchto pacientů je nutno vyhledat v SmPC konkrétního současně užívaného proteázového inhibitoru.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Norvir u dětí mladších než 2 roky nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním.

In vitro a *in vivo* studie prokázaly, že ritonavir je silným inhibitorem biotransformací zprostředkovaných CYP3A a CYP2D6. Schopnost ritonaviru ovlivňovat enzymy může být závislá na dávce (viz bod 5.1). U následujících léčiv je kontraindikováno jejich společné užití s ritonavirem a není-li uvedeno jinak, je užití kontraindikováno na základě schopnosti ritonaviru inhibovat metabolismus souběžně užívaného léčivého přípravku, což se následně projeví zvýšením expozice souběžně užívaného léčivého přípravku a rizika klinicky významných nežádoucích účinků:

Třídy léčivých přípravků	Léčivé přípravky ve třídě	Odůvodnění
Zvýšení nebo snížení hladin současně podávaných léčivých přípravků		
Antagonisté α_1 -adrenoreceptorů	Alfuzosin	Zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu, což může vést k závažné hypotenzi (viz bod 4.5).
Analgetika	Pethidin, dextropropoxyfen	Zvýšení plazmatických koncentrací norpethidinu a dextropropoxyfenu. Riziko závažného útlumu dýchání nebo hematologických abnormalit nebo jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antianginózní přípravky	Ranolazin	Zvýšení plazmatických koncentrací ranolazinu, což může zvýšit možné

		riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
Cytostatika	Neratinib	Zvýšení plazmatických koncentrací neratinibu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí, včetně hepatotoxicity (viz bod 4.5).
	Venetoklax	Zvýšení plazmatických koncentrací venetoklaxu. Zvýšení rizika syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během titrační fáze (viz bod 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidinu. Riziko arytmií nebo jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antibiotika	Kyselina fusidová	Zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny fusidové a ritonaviru.
Antiuratika	Kolchicin	Možné riziko vzniku závažných a/nebo život ohrožujících účinků u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz body 4.4 a 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, terfenadin	Zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu. Riziko závažných arytmií u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antipsychotika/neuroleptika	Lurasidon	Zvýšení plazmatických koncentrací lurasidonu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
	Klozapin, pimoqid	Zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu a pimozidu. Riziko závažných hematologických abnormalit či jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
	Kvetiapin	Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu, které mohou vést ke kómatu. Současné užití s kvetiapinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).
Námelové alkaloidy	Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin	Zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů, vedoucí k akutní námelové toxicitě, včetně vasospasmu a ischemie.
GI prokinetika	Cisaprid	Zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu. Riziko závažných arytmií u tohoto přípravku tudíž vzrůstá.
Léčiva ovlivňující hladinu lipidů		
Inhibitory HMG Co-A reductázy	Lovastatin, simvastatin	Zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu a simvastatinu; zvýšení rizika myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).
Inhibitor mikrozomálního triacylglycerolového transferového proteinu (MTTP)	Lomitapid	Zvýšené plazmatické koncentrace lomitapidu (viz bod 4.5).

Inhibitory PDE5	Avanafil	Zvýšené plazmatické koncentrace avanafilu (viz body 4.4 a 4.5).
	Sildenafil	Je kontraindikován v případě, že je podáván k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH). Zvýšení plazmatických koncentrací sildenafilu. Z tohoto důvodu vzrůstá riziko možných nežádoucích účinků vyvolaných sildenafilem (jež zahrnují hypotenzi a synkopy). Viz body 4.4 a 4.5 pro současné užívání sildenafilu u pacientů s erektilní dysfunkcí.
	Vardenafil	Zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu (viz body 4.4 a 4.5).
Sedativa/hypnotika	Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálně podaný midazolam a triazolam	Zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, flurazepamu, perorálně podaného midazolamu a triazolamu. Riziko extrémní sedace a útlumu dýchání u těchto přípravků tudíž vzrůstá. (Pro upozornění týkající se parenterálního podání midazolamu viz bod 4.5.)
Snížení hladiny léčivého přípravku obsahujícího ritonavir		
Rostlinné přípravky	Třezalka tečkovaná	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a snížených klinických účinků ritonaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

Ritonavir se používá k optimalizaci farmakokinetiky s jinými proteázovými inhibitory. Je vhodné vzít v úvahu úplný výčet upozornění a opatření pro užití, vztahujících se ke konkrétnímu proteázovému inhibitoru, proto je třeba seznámit se s SmPC příslušného proteázového inhibitoru.

Ritonavir neléčí infekci HIV-1 nebo AIDS. U pacientů, užívajících ritonavir nebo jiná antiretrovirová léčiva, se mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace, související s infekcí HIV-1. Pacienti proto mají zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou pacientů s nemocemi spojenými s HIV.

Pacienti se souběžnými onemocněními

Pacienti s chronickým průjmem nebo malabsorpcí

Mimořádné sledování se doporučuje u pacientů, u kterých se objeví průjem. Vzhledem k relativně častému výskytu průjmů během léčby ritonavirem by mohlo dojít ke snížené absorpci a účinnosti (způsobené nižší compliance) ritonaviru nebo jiných současně podávaných léčivých přípravků. Těžké přetrvávající zvracení a/nebo průjem při léčbě ritonavirem může též zhoršit renální funkci. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje monitorovat renální funkci.

Hemofilie

U pacientů s hemofilii A a B léčených inhibitory proteázy byly popsány případy zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartrosu. Některým pacientům byla podána další dávka faktoru VIII. U více než poloviny hlášených případů se pokračovalo v léčbě inhibitory proteázy, případně se léčba opět zahájila, pokud byla přerušena. Uvádí se kauzální vztah, i když mechanismus účinku není objasněn. Pacienti s hemofilii si proto mají být vědomi možnosti zvýšeného krvácení.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Pankreatitida

O pankreatitidě je nutno uvažovat, pokud klinické příznaky (nauzea, zvracení, bolest břicha) nebo patologické laboratorní nálezy (jako je zvýšení sérové lipázy nebo amylázy) naznačují možnost vzniku tohoto onemocnění. Pacienti s těmito příznaky nebo nálezy musí být vyšetřeni a v případě stanovení diagnózy pankreatitidy musí být léčba přípravkem Norvir ukončena (viz bod 4.8).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může vést ke klinicky závažným stavům nebo ke zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

V souvislosti s imunitní reaktivací byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto poruchy se mohou objevit v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby.

Onemocnění jater

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním (viz bod 4.2). Pacienti s chronickou hepatitidou B a C, kteří jsou léčeni kombinovanou antiretrovirovou léčbou, mají zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě souběžně probíhající antivirové léčby pro hepatitidu B nebo C odkazujeme na příslušné informace o přípravku týkající se daných léčivých přípravků.

Pacienti s preexistující poruchou funkce jater, jako je chronická aktivní hepatitis, mají při kombinované antiretrovirové terapii zvýšenou frekvenci poruch funkce jater a mají být proto sledováni podle standardní praxe. Pokud se u těchto pacientů objeví průkaz zhoršení onemocnění jater, musí se zvážit přerušování nebo ukončení léčby.

Onemocnění ledvin

Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, neočekává se u pacientů s postižením ledvin pokles celkové tělesné clearance ritonaviru (viz také bod 4.2).

Při užití tenofovir-disoproxil-fumarátu (TDF) v klinické praxi byly hlášeny případy selhání ledvin, poškození ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Prodloužení PR intervalu

Ukázalo se, že u některých zdravých dospělých subjektů ritonavir způsobuje mírné, asymptomatické prodloužení PR intervalu. U pacientů s přítomným strukturálním postižením srdce a preexistujícími abnormalitami převodního systému nebo u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž se ví, že způsobují prodloužení PR intervalu (jako verapamil nebo atazanavir), byly při užívání ritonaviru hlášeny vzácné případy atrioventrikulární blokády 2. nebo 3. stupně. U těchto pacientů musí být ritonavir užíván s opatrností (viz bod 5.1).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Inhibitory HIV-proteázy podávané společně s ritonavirem

Interakční profily inhibitorů HIV-proteázy podávaných současně s nízkou dávkou ritonaviru závisí na konkrétním současně podávaném proteázovém inhibitoru.

Popis mechanismů a potenciálních mechanismů, které přispívají k interakčnímu profilu proteázových inhibitorů, viz bod 4.5. Prostudujte si také SmPC konkrétního současně užívaného posíleného proteázového inhibitoru.

Tipranavir

Současné podávání tipranaviru s 200 mg ritonaviru bylo spojeno s hlášenými o klinické hepatitidě a jaterní dekompenzaci včetně některých úmrtí. U pacientů s chronickou koinfekcí hepatitidou B nebo hepatitidou C je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože tito pacienti mají zvýšené riziko hepatotoxicity.

Dávky ritonaviru nižší než 200 mg dvakrát denně se nemají používat, protože by mohly změnit profil účinnosti kombinace.

Fosamprenavir

Současné podávání fosamprenaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně nebylo klinicky hodnoceno. Použití vyšších dávek ritonaviru by mohlo změnit bezpečnostní profil kombinace, a proto se nedoporučuje.

Atazanavir

Současné podávání atazanaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg jednou denně nebylo klinicky hodnoceno. Použití vyšších dávek ritonaviru může změnit bezpečnostní profil atazanaviru (kardiální účinky, hyperbilirubinémie), a proto se nedoporučuje. Pouze při současném podávání atazanaviru s ritonavirem a efavirenzu by bylo možné zvážit zvýšení dávky ritonaviru na 200 mg jednou denně. V tomto případě je opodstatněné pečlivé klinické sledování. Další podrobnosti naleznete v SmPC pro atazanavir.

Další neantiretrovirové léčivé přípravky podávané společně s ritonavirem

Následující upozornění a opatření pro použití je třeba vzít v úvahu, jestliže je ritonavir užíván jako antiretrovirové léčivo. Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky v dávkách 100 mg a 200 mg, nelze jednoznačně říci, že následující upozornění a opatření pro použití pro něj rovněž platí. Jestliže je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky, pak je třeba vzít v úvahu úplný výčet upozornění a zvláštních opatření pro použití konkrétního proteázového inhibitoru, je tedy nutné seznámit se s bodem 4.4 v SmPC daného proteázového inhibitoru, aby bylo možné říci, zda níže uvedené informace v tomto případě platí.

Inhibitory PDE5

Obzvláštní pozornost má být věnována při preskripci sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce pacientům užívajícím ritonavir. Současné podávání ritonaviru a těchto léčivých přípravků může podstatně zvýšit jejich koncentraci a vést ke vzniku nežádoucích účinků, jako jsou hypotenze a protražovaná erekce (viz bod 4.5). Současné užívání avanafilu nebo vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání sildenafilu spolu s ritonavirem je kontraindikováno u pacientů s plicní arteriální hypertenzí (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy

Metabolismus inhibitorů HMG-CoA reduktázy simvastatinu a lovastatinu probíhá ve velké míře přes CYP3A, současné užívání ritonaviru se simvastatinem nebo lovastatinem se tudíž nedoporučuje, vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Pokud se ritonavir užívá současně s atorvastatinem, který je v menším rozsahu metabolizován pomocí CYP3A, je rovněž nutná opatrnost a zvážení snížení dávek. Ačkoli eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení expozice rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při současném užívání spolu s ritonavirem, podávaným k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirové léčivo, mají být užívány nejnižší možné dávky atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem se nepředpokládají. Pokud je léčba inhibitorem HMG-CoA reduktázy indikována, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin (viz bod 4.5).

Kolchicin

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A, jako je ritonavir, byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.5).

Digoxin

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při předepisování ritonaviru u pacientů užívajících digoxin, protože se předpokládá, že společné podávání ritonaviru s digoxinem povede ke zvýšení hladin digoxinu. Zvýšené hladiny digoxinu se mohou časem snižovat (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří při zahájení terapie ritonavirem již digoxin užívají, má být dávka digoxinu snížena na polovinu jejich normální dávky. Tyto pacienty je nutné sledovat pečlivěji než obvykle po dobu několika týdnů po zahájení společného podávání ritonaviru a digoxinu.

U pacientů, kteří při zahájení terapie digoxinem již užívají ritonavir, se léčba digoxinem zahajuje více pozvolna než obvykle. Hladiny digoxinu je v tomto období nutné monitorovat intenzivněji než obvykle a podle potřeby dávky upravovat, a to na základě klinických a elektrokardiografických nálezů a dle hladin digoxinu.

Ethinylestradiol

Jestliže je ritonavir, ať už v terapeutických či nízkých dávkách, užíván společně s kontraceptivy, jež obsahují ethinylestradiol, pak pravděpodobně snižuje jejich účinek a mění profil děložního krvácení. Je tedy vhodné zvážit užití bariérové nebo jiné nehormonální formy antikoncepce.

Glukokortikoidy

Souběžné podávání ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Trazodon

Při předepisování ritonaviru u pacientů léčených trazodonem je nutná zvláštní opatrnost. Trazodon je substrátem CYP3A4 a předpokládá se, že jeho podávání spolu s ritonavirem povede ke zvýšení hladin trazodonu. V interakčních studiích s jednorázovou dávkou u zdravých dobrovolníků byly pozorovány tyto nežádoucí účinky: nauzea, závratě, hypotenze a synkopa (viz bod 4.5).

Rivaroxaban

Podání ritonaviru se u pacientů užívajících rivaroxaban nedoporučuje vzhledem k riziku zvýšeného krvácení (viz bod 4.5).

Riocigvát

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice riocigvátu (viz bod 4.5).

Vorapaxar

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice vorapaxaru (viz bod 4.5).

Bedachilin

Silné inhibitory CYP3A4, jako jsou inhibitory proteáz, mohou zvýšit expozici bedachilinu, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s bedachilinem. Je proto třeba se kombinaci bedachilinu s ritonavirem vyhnout. Nicméně v případě, že přínos léčby převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.5 a viz SmPC pro bedachilin).

Delamanid

Současné užívání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A (ritonavir) může zvýšit expozici k metabolitu delamanidu, což bylo spojováno s prodloužením QTc intervalu. Proto v případě, že je společné podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nutné, je doporučeno během celého léčebného období velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.5 a viz SmPC pro delamanid).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ritonavir má vysokou afinitu k několika izoformám cytochromu P450 (CYP) a může inhibovat oxidaci s následující posloupností: CYP3A4 > CYP2D6. Současné užívání ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných prostřednictvím CYP3A může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací jiných léčivých přípravků, jež mohou zvyšovat nebo prodlužovat jeho terapeutické a nežádoucí účinky. U vybraných léčivých přípravků (jako např. alprazolam) může inhibiční vliv ritonaviru na CYP3A4 časem klesat. Ritonavir má také vysokou afinitu k P-glykoproteinu a může tento transportér inhibovat. Inhibiční vliv ritonaviru (ať už s či bez jiného proteázového inhibitoru) na aktivitu P-gp může časem klesat (viz digoxin a fexofenadin v tabulce níže „Účinky ritonaviru na neantiretrovirové léčivé přípravky“). Ritonavir může indukovat glukuronidaci a oxidaci, kterou zajišťuje CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, čímž zvyšuje biotransformaci některých léčivých přípravků metabolizovaných těmito cestami a může vést ke snížení systémové expozice těchto léčivých přípravků, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Důležité informace, týkající se lékových interakcí při podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky, jsou rovněž obsaženy v SmPC daného současně užívaného proteázového inhibitoru.

Léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny ritonaviru

Sérové koncentrace ritonaviru mohou být sníženy při současném užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), což je dáno indukcí enzymů lékového metabolismu třezalkou tečkovanou. Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované proto nesmějí být užívány v kombinaci s ritonavirem. Pokud již pacient užívá třezalku tečkovanou, její užívání má být ukončeno a pokud je to možné, mají se zkontrolovat hladiny viru. Při ukončení léčby třezalkou tečkovanou může dojít k vzestupu hladin ritonaviru. Dávku ritonaviru je pak nutné upravit. Indukční účinek může přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3).

Sérové hladiny ritonaviru mohou být ovlivněny vybraným současně užívaným léčivým přípravkem (např. fenytoinem a rifampicinem). Tyto interakce jsou uvedeny v lékových interakcích v níže uvedené tabulce.

Léčivé přípravky, které jsou ovlivňovány použitím ritonaviru

Interakce mezi ritonavirem a inhibitory proteázy, antiretrovirovými léčivými jinými než jsou inhibitory proteázy a jinými neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou vyjmenovány v tabulkách níže. Tento seznam není úplný ani konečný. Je třeba si prostudovat jednotlivá SmPC.

Interakce s léčivými přípravky – ritonavir s inhibitory proteázy

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C _{min}
Atazanavir	300 à 24 hod.	100 à 24 hod.	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11krát
			Atazanavir ¹	↑ 2krát	↑ 3–7krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny atazanaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost atazanaviru v dávce 300 mg jednou denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně v léčbě již dříve léčených pacientů. Další informace mohou lékaři nalézt v SmPC pro atazanavir.					
Darunavir	600, jednorázově	100 à 12 hod.	Darunavir	↑ 14krát	
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny darunaviru v důsledku inhibice CYP3A. Darunavir musí být užíván spolu s ritonavirem k zajištění jeho terapeutického účinku. Užívání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně spolu s darunavirem nebylo studováno. Další informace naleznete v SmPC pro darunavir.					
Fosamprenavir	700 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Amprenavir	↑ 2,4krát	↑ 11krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru (pocházejícího z fosamprenaviru) v důsledku inhibice CYP3A4. Fosamprenavir musí být podáván s ritonavirem, aby byl zajištěn jeho léčebný účinek. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost fosamprenaviru v dávce 700 mg dvakrát denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně. Podávání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně společně s fosamprenavirem nebylo zkoumáno. Další informace mohou lékaři nalézt v SmPC pro fosamprenavir.					
Indinavir	800 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Indinavir ²	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny indinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně. V případě současného podávání ritonaviru (100 mg dvakrát denně) a indinaviru (800 mg dvakrát denně) dbejte opatrnosti vzhledem ke zvýšenému riziku nefrolitiázy.					

Nelfinavir	1 250 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Nelfinavir	↑ 20–39 %	ND
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny nelfinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně.					
Tipranavir	500 à 12 hod.	200 à 12 hod.	Tipranavir	↑ 11krát	↑ 29krát
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny tipranaviru v důsledku inhibice CYP3A. Tipranavir musí být podáván s malou dávkou ritonaviru, aby byl zajištěn léčebný účinek. Dávky ritonaviru nižší než 200 mg dvakrát denně nemají být podávány současně s tipranavirem, neboť mohou pozměňovat účinnost této kombinace. Další informace mohou lékaři nalézt v SmPC pro tipranavir.					

ND: nestanoveno.

1. Na základě zkřížené studie srovnání se 400 mg atazanaviru jednou denně samostatně.
2. Na základě zkřížené studie srovnání s 800 mg indinaviru třikrát denně samostatně.

Interakce s léčivými přípravky – ritonavir a antiretrovirová léčiva jiná než inhibitory proteázy

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C _{min}
Maravirok	100 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny maraviroku v důsledku inhibice CYP3A. Maravirok může být užíván spolu s ritonavirem ke zvýšení expozice maraviroku. Bližší informace naleznete v SmPC pro maravirok.					
Raltegravir	400, jednorázově	100 à 12 hod.	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Současné podávání ritonaviru a raltegraviru vede k nevelkému snížení hladin raltegraviru.					

Účinky ritonaviru na současně podávané neantiretrovirové léčivé přípravky

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C _{max} současně podávaného léčivého přípravku
------------------------------------	---	-----------------------------	--	---

Antagonisté α₁-adrenoreceptorů

Alfuzosin Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu a je proto **kontraindikováno** (viz bod 4.3).

Deriváty amfetaminu

Amfetamin Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrace amfetaminu a jeho derivátů. Při současném podávání těchto látek a ritonaviru v antiretrovirových dávkách se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Analgetika				
Buprenorfin, norbuprenorfin, glukuronidované metabolity	16 à 24 hod.	100 à 12 hod.	↑ 57 % ↑ 33 % ↔	↑ 77 % ↑ 108 % ↔
	Zvýšení plazmatických hladin buprenorfinu a jeho aktivního metabolitu nevedlo ke klinicky významným změnám farmakodynamiky u populace opioidy tolerujících pacientů. Z tohoto důvodu není nutná úprava dávkování buprenorfinu nebo ritonaviru, jsou-li tyto dva podávány společně. Pokud je ritonavir užíván v kombinaci s dalším inhibitorem proteázy a buprenorfinem, pak je třeba se s údaji o dávkování seznámit v SmPC daného souběžně užívaného inhibitoru proteázy.			
Pethidin, dextropropoxyfen	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací norpethidinu a dextropropoxyfenu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu. Proto se při současném podávání fentanylu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (včetně dechového útlumu).			
Methadon ¹	5, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 36 %	↓ 38 %
	Zvýšení dávek methadonu může být nutné při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky v důsledku indukce glukuronidace. Na základě klinické odpovědi pacienta na léčbu methadonem má být zvážena úprava dávky.			
Morfín	Hladiny morfinu mohou být sníženy v důsledku indukce glukuronidace současně užívaným ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky.			
Antianginózní přípravky				
Ranolazin	Předpokládá se nárůst koncentrací ranolazinu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu a chinidinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Digoxin	0,5; v jedné i.v. dávce 0,4; v jedné perorální dávce	300 à 12 hod., 3 dny 200 à 12 hod., 13 dní	↑ 86 % ↑ 22 %	ND ↔
	Tato interakce může být způsobena efluxem digoxinu, jež je zprostředkovan modifikací P-glykoproteinu ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Zvýšená hladina digoxinu pozorovaná u pacientů užívajících ritonavir se může časem s rozvojem indukce snížit.			
Antiastmatika				
Theofylin ¹	3 mg/kg à 8 hod.	500 à 12 hod.	↓ 43 %	↓ 32 %
	Zvýšené dávkování theofylinu může být nutné při současném podávání ritonaviru v důsledku indukce CYP1A2.			

Cytostatika a inhibitory kinázy			
Afatinib	20 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./1 hod. před	↑ 48 % ↑ 39 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./společné podání	↑ 19 % ↑ 4 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./6 hod. poté	↑ 11 % ↑ 5 %
Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a akutní inhibici P-gp ritonavirem. Rozsah zvýšení AUC a C _{max} závisí na načasování podávání ritonaviru. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání afatinibu s ritonavirem (viz SmPC pro afatinib). Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k afatinibu.			
Abemaciklib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 ritonavirem. Je třeba se vyhnout současnému podávání abemaciklibu a ritonaviru. Pokud je současné podávání považováno za nezbytné, doporučení pro úpravu dávkování naleznete v SmPC pro abemaciklib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k abemaciklibu.		
Apalutamid	Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést k snížené expozici ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může vést k potenciálním závažným nežádoucím účinkům včetně záchvatu. Současné užívání ritonaviru s apalutamidem se nedoporučuje.		
Ceritinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání ceritinibu s ritonavirem. Doporučení pro úpravu dávkování naleznete v SmPC pro ceritinib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k ceritinibu.		
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny, pokud užívány spolu s ritonavirem, což vede k možnému zvýšení incidence nežádoucích účinků.		
Enkorafenib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může zvýšit riziko toxicity včetně rizika závažných nežádoucích účinků, jako je prodloužení QT intervalu. Je třeba se vyhnout současnému podávání enkorafenibu a ritonaviru. Pokud je vyhodnoceno, že přínos léčby převáží nad rizikem a ritonavir musí být použit, pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli bezpečnosti.		
Fostamatiniib	Současné podávání fostamatiniibu a ritonaviru může zvýšit expozici metabolitu fostamatiniibu R406, což může vést k nežádoucím účinkům souvisejícím s dávkou, jako jsou hepatotoxicita, neutropenie, hypertenze nebo průjem. Pokud se takové účinky vyskytnou, vyhledejte doporučení o snížení dávky v SmPC pro fostamatiniib.		
Ibrutinib	Sérové koncentrace ibrutinibu mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem, což vede ke zvýšení rizika toxicity včetně rizika syndromu nádorového rozpadu. Je třeba se vyhnout současnému podávání ibrutinibu a ritonaviru. Pokud je vyhodnoceno, že přínos léčby převáží nad rizikem a ritonavir musí být použit, je třeba snížit dávku ibrutinibu na 140 mg a pečlivě pacienta sledovat kvůli toxicitě.		
Neratinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 ritonavirem. Současné užívání neratinibu a ritonaviru je kontraindikováno z důvodu možných závažných a/nebo život ohrožujících reakcí, včetně hepatotoxicity (viz bod 4.3).		
Venetoklax	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem, což vede ke zvýšenému riziku syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během úvodní fáze nastavování dávky (viz bod 4.3 a SmPC pro venetoklax). U pacientů, kteří dokončili úvodní fázi nastavení dávky a jsou na stálé denní dávce venetoklaxu, snižte dávku venetoklaxu nejméně o 75 %, pokud je použit se silnými inhibitory CYP3A (informace o dávkování viz SmPC pro venetoklax).		

Antikoagulancia

	U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater léčených kolchicinem a ritonavirem (inhibice CYP3A4 a P-gp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.4). Další informace naleznete v SmPC pro kolchicin.			
Antihistaminika				
Astemizol, terfenadin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir může modifikovat P-glykoproteinem zprostředkovaný eflux fexofenadinu, je-li ritonavir podáván jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky, což následně vede ke zvýšení koncentrací fexofenadinu. Zvýšené hladiny fexofenadinu se mohou s rozvojem indukce časem snižovat.			
Loratadin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací loratadinu. Proto se při současném podávání loratadinu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
Antiinfektiva				
Kyselina fusidová	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací jak kyseliny fusidové, tak ritonaviru a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Rifabutin ¹	150 denně	500 à 12 hod.	↑ 4krát	↑ 2,5krát
Metabolit 25-O-desacetyl rifabutin			↑ 38krát	↑ 16krát
	Snížení dávky rifabutinu na 150 mg 3krát týdně lze indikovat u vybraných PI při současném podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky. Specifické doporučení o současném podávání inhibitoru proteázy můžete nalézt v SmPC konkrétního inhibitoru proteázy. Je potřeba zvážit použití oficiálních postupů vhodných pro léčbu tuberkulózy u HIV infikovaných pacientů.			
Rifampicin	Ačkoli rifampicin může indukovat metabolismus ritonaviru, omezené údaje naznačují, že při užívání vysokých dávek ritonaviru (600 mg dvakrát denně) spolu s rifampicinem, je dodatečný indukční efekt rifampicinu (vedle vlastního efektu ritonaviru) malý a při vysokodávkové léčbě ritonavirem nemusí mít na hladiny ritonaviru klinicky významný vliv. Vliv ritonaviru na rifampicin není znám.			
Vorikonazol	200 à 12 hod.	100 à 12 hod.	↓ 39 %	↓ 24 %
	Vorikonazol se nemá užívat současně s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky, pokud zhodnocení poměru přínosu/rizika pro pacienta použití vorikonazolu neodůvodní.			
Atovachon	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci a jako důsledek lze očekávat snížení plazmatické koncentrace atovachonu. Proto se při současném podávání atovachonu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování sérových hladin nebo léčebných účinků.			
Bedachilin	Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. Ve studii zaměřené na lékové interakce při jednorázové dávce bedachilinu a opakované dávce lopinaviru/ritonaviru byla hodnota AUC bedachilinu zvýšena o 22 %. Tento nárůst je pravděpodobně způsoben ritonavirem a výraznější účinek může být pozorován při dlouhodobém společném podávání. Vzhledem k riziku nežádoucích účinků souvisejících s bedachilinem je třeba se vyhnout kombinaci s ritonavirem. Pokud přínos převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování			

	elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.4 a viz SmPC pro bedachilin).			
Klarithromycin	500 à 12 hod.	200 à 8 hod.	↑ 77 %	↑ 31 %
metabolit 14-OH klarithromycin			↓ 100 %	↓ 99 %
	V důsledku velkého terapeutického okna klarithromycinu by nemuselo být nutné snižovat dávkování u pacientů s normální renální funkcí. Klarithromycin v dávkách vyšších než 1 g denně nemá být podáván současně s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearance kreatininu 30 až 60 ml/min má být dávka snížena o 50 %, u pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min má být dávka snížena o 75 %.			
Delamanid	Není k dispozici žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. V klinické studii u zdravých dobrovolníků zkoumající vzájemné působení delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně a lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. Pokud je společné podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nezbytné, je vzhledem k riziku prodloužení QTc intervalu spojenému s DM-6705 doporučeno během celého období léčby delamanidem velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.4 a viz SmPC pro delamanid).			
Erythromycin, itrakonazol	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací erythromycinu a itrakonazolu. Proto se při současném podávání erythromycinu či itrakonazolu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
Ketokonazol	200 denně	500 à 12 hod.	↑ 3,4krát	↑ 55 %
	Ritonavir inhibuje CYP3A zprostředkovaný metabolismus ketokonazolu. Vzhledem ke zvýšené incidenci gastrointestinálních a hepatálních nežádoucích účinků by mělo být zváženo snížení dávky ketokonazolu při jeho současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky.			
Sulfamethoxazol/trimethoprim ²	800/160, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
	Úprava dávkování sulfamethoxazolu/trimethoprimu v průběhu současné léčby ritonavirem by neměla být nutná.			
Antipsychotika/neuroleptika				
Klozapin, pimoqid	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu či pimozidu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Haloperidol, risperidon, thioridazin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrací haloperidolu, risperidonu a thioridazinu. Proto se při současném podávání těchto látek a antiretrovirových dávek ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
Lurasidon	Předpokládá se nárůst koncentrací lurasidonu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s lurasidonem je kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Kvetiapin	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem je očekáváno zvýšení koncentrací kvetiapinu. Současné podávání ritonaviru a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvýšit toxicitu spojenou s kvetiapinem (viz bod 4.3).			
β₂-antagonisté (dlouhodobě působící)				
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a následkem toho lze očekávat významný vzestup plazmatických koncentrací salmeterolu. Z tohoto důvodu se současné podávání nedoporučuje.			

Antagonisté kalciových kanálů	
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Při současném podávání těchto látek a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Antagonisté endotelinových receptorů	
Bosentan	Při současném užívání bosentanu a ritonaviru může u bosentanu dojít ke zvýšení jeho maximální koncentrace v ustáleném stavu (C_{max}) a plochy pod křivkou (AUC).
Riocigvát	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Společné podávání riocigvátu s ritonavirem se nedoporučuje (viz bod 4.4 a viz SmPC pro riocigvát).
Námelové alkaloidy	
Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylelrgometrin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
GI prokinetika	
Cisaprid	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C	
Glekaprevir/ pibrentasvir	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici P-glykoproteinu, BCRP a OATP1B ritonavirem. Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru a ritonaviru se nedoporučuje z důvodu rizika zvýšení ALT, které souvisí se zvýšením expozice glekapreviru.
Inhibitory HCV proteázy	
Simeprevir	200 à den 100 à 12 hod. ↑ 7,2krát ↑ 4,7krát Ritonavir zvyšuje plazmatickou koncentraci simepreviru jako důsledek inhibice CYP3A4. Současné podání ritonaviru a simepreviru se nedoporučuje.
Inhibitory HMG Co-A reduktázy	
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Plazmatické koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jež jsou významně závislé na metabolismu pomocí CYP3A, jako jsou lovastatin a simvastatin, budou výrazně zvýšeny při současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Protože zvýšené koncentrace lovastatinu a simvastatinu mohou predisponovat ke vzniku myopatie včetně rhabdomyolýzy, je kombinace těchto léčivých látek s ritonavirem kontraindikována (viz bod 4.3). Atorvastatin je méně závislý na metabolismu CYP3A. Zatímco eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení expozice rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při použití v kombinaci s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirového léčiva má být užívána nejnižší možná dávka atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem nejsou očekávány. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin.
Hormonální kontraceptiva	

Ethinylestradiol	50 mikrogramů, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 40 %	↓ 32 %	V důsledku snížení koncentrací ethinylestradiolu při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky má být používána bariérová nebo nehormonální forma antikoncepce. Ritonavir pravděpodobně mění profil děložního krvácení a snižuje účinnost kontraceptiv obsahujících estradiol (viz bod 4.4).
Imunosupresiva					
Cyklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, takrolimu nebo everolimu. Proto je při současném podávání těchto látek a ritonaviru doporučováno pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.				
Léčiva ovlivňující hladinu lipidů					
Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, se silnými inhibitory se jeho expozice zvyšuje přibližně 27krát. Předpokládá se nárůst koncentrací lomitapidu v důsledku inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání ritonaviru s lomitapidem je kontraindikováno (viz SmPC pro lomitapid) (viz bod 4.3).				
Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)					
Avanafil	50, v jedné dávce	600 à 12 hod.	↑ 13krát	↑ 2,4krát	Současné užití avanafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Sildenafil	100, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↑ 11krát	↑ 4krát	Při současném podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky je zapotřebí opatrnosti a dávky sildenafilu nemají v žádném případě přesáhnout 25 mg za 48 hodin (viz také bod 4.4). Současné podávání sildenafilu a ritonaviru je kontraindikováno u pacientů s plicní hypertenzí (viz bod 4.3).
Tadalafil	20, v jedné dávce	200 à 12 hod.	↑ 124 %	↔	Je třeba věnovat pozornost současnému užití tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky při současném snížení dávek na ne více než 10 mg tadalafilu každých 72 hodin spolu se zvýšeným sledováním nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Pokud je tadalafil v kombinaci s ritonavirem užíván u pacientů s plicní arteriální hypertenzí, je nutné seznámit se se SmPC pro tadalafil.
Vardenafil	5, v jedné dávce	600 à 12 hod.	↑ 49krát	↑ 13krát	Současné užití vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Sedativa/hypnotika				
Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálně a parenterálně podaný midazolam	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3). Midazolam je rozsáhle metabolizován pomocí CYP3A4. Společné podání s ritonavirem může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pro společné podávání ritonaviru s benzodiazepiny. Na základě údajů u jiných inhibitorů CYP3A4 lze očekávat, že plazmatické koncentrace midazolamu budou výrazně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně. Proto nemá být ritonavir podáván spolu s perorálním midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při společném podávání ritonaviru s parenterálním midazolamem je nutná opatrnost. Údaje o společném podávání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3–4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě. Společné podání ritonaviru s parenterálním midazolamem má být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.			
Triazolam	0,125, v jedné dávce	200; 4 dávky	↑ > 20krát	↑ 87 %
Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací triazolamu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).				
Pethidin	50, v jedné perorální dávce	500 à 12 hod.	↓ 62 %	↓ 59 %
Metabolit norpethidin			↑ 47 %	↑ 87 %
Užívání pethidinu s ritonavirem je kontraindikováno v důsledku zvýšených koncentrací metabolitu pethidinu, čili norpethidinu, který má jak analgetické, tak stimulační účinky na CNS. Zvýšené koncentrace norpethidinu mohou zvyšovat riziko jeho působení na CNS (např. záchvaty), viz bod 4.3.				
Alprazolam	1, v jedné dávce	200 à 12 hod.; 2 dny 500 à 12 hod., 10 dní	↑ 2,5 krát ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %
Metabolismus alprazolamu byl po zahájení terapie ritonavirem inhibován. Po 10 dnech užívání ritonaviru u něj již nebyly žádné inhibiční účinky pozorovány. Dbejte zvýšené pozornosti v průběhu prvních několika dní současného podávání alprazolamu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky, než dojde k rozvoji indukce metabolismu alprazolamu.				
Buspiron	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací buspironu. Proto se při současném podávání buspironu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
Hypnotika				
Zolpidem	5	200; 4 dávky	↑ 28 %	↑ 22 %
Zolpidem a ritonavir mohou být podávány současně při pečlivém sledování případných nadměrných sedativních účinků.				

Důležité informace, týkající se lékových interakcí v situaci, kdy je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky jsou také obsaženy v SmPC současně užívaného proteázového inhibitoru.

Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂- receptorů

Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂- receptorů (např. omeprazol nebo ranitidin) mohou snižovat koncentrace současně užívaných proteázových inhibitorů. Specifické informace, týkající se vlivu současného užívání přípravků na překyselení žaludku naleznete v SmPC daného současně užívaného proteázového inhibitoru. Na základě interakčních studií s proteázovými inhibitory a přidáním ritonavirem (lopinavir/ritonavir, atazanavir) lze říci, že i přes mírné změny expozice (přibližně 6–18 %), současné užívání omeprazolu nebo ranitidinu účinnost ritonaviru, užívaného k optimalizaci farmakokinetiky, významně neovlivňuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V těhotenství bylo působení ritonaviru vystaveno velké množství těhotných žen (6 100 živě narozených dětí). Z nich bylo 2 800 živě narozených dětí vystaveno jeho působení v prvním trimestru. Tyto údaje se z velké většiny vztahují k expozici ritonaviru, kdy byl užíván v kombinované terapii a nikoli v jeho terapeutických dávkách, ale v nižším dávkovacím schématu jakožto prostředek k optimalizaci farmakokinetiky jiných PI. Tyto údaje nenaznačují vzestup v počtu defektů u narozených dětí ve srovnání s počty defektů u dětí v běžné populaci, které eviduje registr vrozených vad. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Norvir může být používán v průběhu těhotenství, pokud je to klinicky potřebné.

Ritonavir negativně ovlivňuje účinek perorálních kontraceptiv. Během léčby je proto třeba používat jinou, účinnou a bezpečnou antikoncepci.

Kojení

Omezené publikované údaje uvádějí, že ritonavir je přítomen v mateřském mléce.

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu ritonaviru na kojene dítě nebo o vlivu léčiva na tvorbu mléka. Z důvodu možnosti (1) přenosu HIV (u HIV negativních dětí), (2) rozvoje virové rezistence (u HIV pozitivních dětí) a (3) závažných nežádoucích účinků u kojenech dětí nemají ženy, které žijí s virem HIV, kojit děti, pokud užívají přípravek Norvir.

Fertilita

Nebyl zjištěn žádný účinek ritonaviru na fertilitu. Studie provedené na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky ritonaviru na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Závratě jsou známým nežádoucím účinkem, který je třeba vzít v úvahu při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nežádoucí účinky spojené s užíváním ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky závisí na konkrétním současně užívaném proteázovém inhibitoru. S informacemi o nežádoucích účincích se seznamte v SmPC daného současně užívaného proteázového inhibitoru.

Nežádoucí účinky u dospělých pacientů, hlášené z klinických studií a po uvedení přípravku na trh

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů, užívajících ritonavir samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými, byly gastrointestinální nežádoucí účinky (včetně průjmu, nauzey, zvracení, bolesti břicha (epi- a hypogastria), neurologické poruchy (včetně parestázie a orální parestázie) a únava/astenice.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky střední až silné/výrazné intenzity s možným nebo pravděpodobným vztahem k ritonaviru. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti na: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky, u nichž je uvedena neznámá frekvence výskytu, byly zjištěny ve sledování po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky u dospělých pacientů z klinických studií a po uvedení přípravku na trh		
Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Pokles počtu leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu, pokles počtu neutrofilů, zvýšení počtu eosinofilů, trombocytopenie
	Méně časté	Vzestup počtu neutrofilů
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita včetně kopřivky a otoku obličeje
	Vzácné	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, dna, edém a periferní edém, dehydratace (obvykle spojená s gastrointestinálními symptomy)
	Méně časté	Diabetes mellitus
	Vzácné	Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie, orální a periferní parestázie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie
	Časté	Nespavost, úzkost, zmatenost, poruchy pozornosti, synkopa, záchvaty
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění
Srdeční poruchy	Méně časté	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, hypotenze včetně ortostatické hypotenze, chladná akra končetin
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Faryngitida, orofaryngeální bolest, kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha (epi- a hypogastria), nauzea, průjem (včetně závažného, s elektrolytovou dysbalancí), zvracení, dyspepsie
	Časté	Anorexie, flatulence, ulcerace v ústní dutině, gastrointestinální krvácení, gastroesofageální refluxní choroba, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatitis (včetně zvýšení AST, ALT, GGT), zvýšení bilirubinu v krvi (včetně žloutenky)

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Pruritus, vyrážka (včetně erytematózní a makulopapulární)
	Časté	Akné
	Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie a bolest zad
	Časté	Myozitida, rhabdomyolýza, myalgie, myopatie/zvýšení CPK
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Zvýšené močení, porucha ledvin (např. oligurie, zvýšení kreatininu)
	Méně časté	Akutní renální selhání
	Není známo	Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava včetně astenie, zrudnutí, pocity horka
	Časté	Horečka, úbytek tělesné hmotnosti
Vyšetření	Časté	Zvýšení amylázy, pokles koncentrace volného a celkového thyroxinu
	Méně časté	Zvýšení glykemie, zvýšení koncentrace magnesia, zvýšení alkalické fosfatázy

Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů užívajících ritonavir samotný nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky se vyskytlo zvýšení jaterních aminotransferáz na hodnoty vyšší než je pětinašobek horní hranice normálních hodnot, klinická hepatitida a žloutenka.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byla hlášena také autoimunitní onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); avšak doba do jejich nástupu je více variabilní, mohou se vyskytnout v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených ritonavirem byla pozorována pankreatitida, a to i u těch, u nichž došlo k rozvoji hypertriacylglycerolemie. V některých případech mělo toto onemocnění až fatální průběh. Pacienti s pokročilou formou HIV mohou mít riziko zvýšení triacylglycerolů a pankreatitidy.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil přípravku Norvir u dětí ve věku 2 let a starších je podobný jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušeností s předávkováním člověka ritonavirem je málo. Jeden pacient během klinických zkoušek užíval 1 500 mg/den ritonaviru po dva dny. Pociťoval parestzie, které zmizely po snížení dávek. Byl hlášen případ renálního selhání s eosinofilii.

Známky toxicity pozorované u zvířat (myši a potkanů) zahrnovaly sníženou aktivitu, ataxii, dyspnoe a třes.

Léčba

Při předávkování ritonavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování má spočívat v základních podpůrných opatřeních, jako jsou monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k charakteru rozpustnosti a možnosti vylučování střevem je doporučováno provést gastrointestinální laváž a podat živočišné uhlí. Protože ritonavir je metabolizován hlavně játry a je značně vázán na bílkoviny, je málo pravděpodobné, že by dialýzou bylo odstraněno signifikantní množství léku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteáz, ATC kód: J05AE03

Ritonavirem indukované vystupňování farmakokinetiky vychází z působení ritonaviru jakožto silného inhibitoru metabolismu zprostředkovaného CYP3A. Stupeň zvýšení závisí na cestě, kterou je daný současně užívaný proteázový inhibitor metabolizován a na zásahu současně užívaného proteázového inhibitoru do metabolismu ritonaviru. Maximální inhibice metabolismu současně užívaného proteázového inhibitoru je nejčastěji dosaženo při užití ritonaviru v dávkách od 100 mg do 200 mg denně a závisí na současně užívaném proteázovém inhibitoru.

Ritonavir je perorálně účinný peptidomimetický inhibitor aspartyl proteáz HIV-1 a HIV-2. Inhibice HIV proteázy znemožňuje enzymu zpracovat polyproteinový prekurzor gag-pol, což vede k produkci HIV partikulí nezralé morfologie, které nejsou schopné zahájit další cykly infekce. Ritonavir působí selektivně na HIV proteázy a je jen slabě účinný na lidské aspartyl proteázy.

Další informace o vlivu ritonaviru na metabolismus současně podávaného inhibitoru proteázy naleznete v bodě 4.5 a v SmPC konkrétních současně podávaných inhibitorů proteázy.

Projevy na elektrokardiogramu

QTcF interval byl hodnocen v randomizované, placebem a aktivní látkou (moxifloxacin v dávce 400 mg denně) kontrolované zkřížené studii u 45 zdravých dospělých jedinců; přičemž bylo ve dni 3 provedeno 10 měření v rozmezí 12 hodin. Maximální průměrná odchylka QTcF intervalu (při 95%

horní hranici spolehlivosti) byla u pacientů užívajících placebo 5,5 v porovnání se 7,6 u pacientů, jež užívali ritonavir v dávce 400 mg dvakrát denně. Expozice ritonaviru ve dni 3 byla přibližně 1,5krát vyšší než ta, která byla pozorována v ustáleném stavu při dávkování 600 mg dvakrát denně. U žádného ze subjektů nedošlo ke zvýšení QTcF o ≥ 60 ms oproti výchozímu stavu nebo k překročení QTcF intervalu přes potenciálně klinicky významnou hranici 500 ms.

Mírné prodloužení PR intervalu bylo také pozorováno u subjektů užívajících ritonavir ve stejné studii ve dni 3. Průměrné odchylky PR intervalu od výchozí hodnoty se ve 12hodinovém intervalu po podání pohybovaly v rozmezí 11,0 až 24,0 ms. Maximální PR interval dosahoval 252 ms, současně nebyla pozorována žádná srdeční blokáda druhého nebo třetího stupně (viz bod 4.4).

Rezistence

In vitro byly od pacientů léčených terapeutickými dávkami ritonaviru vyselektovány a izolovány ritonavir-rezistentní klony HIV-1.

Redukce antiretrovirální aktivity ritonaviru je primárně spojena s mutací proteázy V82 A/F/T/S a I84V. Nahromadění jiných mutací genu proteázy (včetně těch na pozicích 20, 33, 36, 46, 54, 71 a 90) může také přispět k rezistenci na ritonavir. Obecně lze říci, že pokud dojde k nahromadění mutací, jež jsou spojeny s rezistencí na ritonavir, může citlivost k jiným vybraným PI v důsledku zkřížené rezistence klesat. Seznamte se se specifickými údaji týkajícími se mutací proteázy, jež jsou spojeny se sníženou odpovědí na tyto léčivé látky v SmPC či v oficiálních kontinuálně aktualizovaných zprávách, týkajících se ostatních proteázových inhibitorů.

Klinické farmakodynamické údaje

Ritonavir byl původně vyvinut a schválen s maximální denní dávkou 1 200 mg denně jako samostatný antiretrovirový přípravek. Současná léčebná doporučení doporučují používat ritonavir jako farmakokinetický zesilovač ostatních inhibitorů proteáz v nižších denních dávkách a nejčastěji se používá v dávkách 100 až 200 mg/den. SmPC současně podávaných inhibitorů proteáz popisují klinický vývoj pro použití ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky.

Pediatrická populace

V otevřené studii, dokončené v roce 1998, u klinicky stabilních dětí infikovaných virem HIV byl zjištěn po 48 týdenní léčbě signifikantní rozdíl ($p = 0,03$) v detekovatelných hladinách RNA při užití léčebného režimu se třemi léky (ritonavir, zidovudin a lamivudin).

Ve studii, dokončené v roce 2003, byl u 50 dětí ve věku od 4 týdnů do 2 let, infikovaných HIV-1, dosud neléčených proteázovými inhibitory a lamivudinem, ritonavir užíván v dávkách 350 nebo 450 mg/m² každých 12 hodin společně se zidovudinem v dávce 160 mg/m² každých 8 hodin a lamivudinem v dávce 4 mg/kg každých 12 hodin. V intent-to-treat analýzách dosáhlo 72 % pacientů snížení HIV-1 RNA v plazmě na ≤ 400 kopií/ml v 16. týdnu a 36 % pacientů tohoto výsledku ve 104. týdnu. Odpověď byla shodná u obou dávkovacích režimů a napříč celým věkovým spektrem pacientů.

Ve studii dokončené v roce 2000 byl 76 HIV-1 pozitivním dětem ve věku 6 měsíců až 12 let, které nebyly předtím proteázovými inhibitory či lamivudinem a/nebo stavudinem léčeny, podáván ritonavir v dávce 350 nebo 450 mg/m² každých 12 hodin současně s lamivudinem a stavudinem. Dle analýz „Intent to treat“ (analýza podle původního léčebného záměru) došlo v týdnu 48 u 50 % dětí ve skupině užívající dávku 350 mg/m² a u 57 % dětí ve skupině užívající dávku 450 mg/m² ke snížení počtu kopií HIV-1 RNA v plazmě na ≤ 400 kopií/ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dosud nebylo možné stanovit rozsah absorpce a absolutní biologickou dostupnost, neboť neexistuje parenterální forma ritonaviru. Farmakokinetika opakovaných dávek ritonaviru byla sledována u HIV pozitivních nehladovějících dospělých dobrovolníků. Akumulace ritonaviru je po opakovaných dávkách o něco nižší, než by se očekávalo podle parametrů jedné dávky. Je to způsobeno nárůstem zdánlivé clearance (Cl/F) v závislosti na dávce a na čase. Hladina ritonaviru po čase klesla nejspíše indukcí enzymů, ale do konce 2. týdne se stabilizovala.

Čas, potřebný k dosažení maximální koncentrace (T_{max}), zůstával konstantní i se stoupající dávkou přibližně na 4 hodinách. Renální clearance byla v průměru nižší než 0,1 l/hod a byla poměrně stabilní v celém dávkovacím rozmezí.

Farmakokinetické parametry, které byly pozorovány v různých dávkovacích režimech samostatně podaného ritonaviru, jsou uvedeny v tabulce níže. Plazmatické koncentrace ritonaviru jsou po podání jednorázové dávky 100 mg po jídle stejné, jako koncentrace po podání měkkých tobolek v dávce 100 mg po jídle.

Rozpis dávkovacích režimů ritonaviru

	100 mg jednou denně	100 mg dvakrát denně ¹	200 mg jednou denně	200 mg dvakrát denně
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C_{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC_{12} nebo 24 hod (µg.hod/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
$t_{1/2}$ (hod)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/hod)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹Hodnoty jsou uvedeny ve formě aritmetických průměrů. Poznámka: ritonavir byl ve všech uvedených dávkovacích režimech podáván po jídle.

Farmakokinetická interakce mezi ritonavirem a indinavirem byla hodnocena u 5 skupin zdravých dospělých dobrovolníků v randomizované, otevřené studii s vícenásobným podáváním. V ustáleném stavu zvyšoval ritonavir plazmatické koncentrace indinaviru s plochou pod křivkou (AUC) zvýšenou až na 475 % a maximální koncentrací (C_{max}) zvýšenou až na 110 %.

Ve studii hodnotící farmakokinetickou interakci mezi ritonavirem a sachinavirem u zdravých dobrovolníků v 6 skupinách zkřížené studie s jednou dávkou vedlo současné podávání ritonaviru a sachinaviru k > 50násobnému zvýšení AUC a 22násobnému zvýšení C_{max} sachinaviru.

Vliv potravy na perorální absorpci

Jídlo lehce snižuje biologickou dostupnost tabletové formy přípravku Norvir. Podání jednorázové dávky 100 mg přípravku Norvir tablety spolu se středně tučným jídlem (875 kcal, 31 % kalorií z tuku) nebo vysoce tučným jídlem (907 kcal, 52 % kalorií z tuku) bylo spojeno s mírným poklesem o 20–23 % AUC a C_{max} ritonaviru.

Distribuce

Po jedné dávce 600 mg činí zdánlivý distribuční objem (V_B/F) ritonaviru přibližně 20–40 l. Vazba ritonaviru na bílkoviny lidské plazmy byla zhruba 98–99 % a je konstantní v rozmezí koncentrací 1,0–100 µg/ml. Ritonavir se váže se srovnatelnou afinitou ke kyselému α 1-glykoproteinu (AAG) a lidskému sérovému albuminu (HSA).

Studie tkáňové distribuce u potkanů pomocí ¹⁴C značeného ritonaviru prokázaly nejvyšší koncentrace v játrech, nadledvinkách, pankreatu, ledvinách a štítné žláze. Hodnoty poměru distribuce v tkáních a plazmě okolo 1, které byly naměřeny v lymfatických uzlinách potkanů, potvrzují distribuci ritonaviru do lymfatického systému. Do mozku ritonavir proniká minimálně.

Biotransformace

Bylo zjištěno, že ritonavir je silně metabolizován hepatálním systémem cytochromu P450, primárně skupinou izozymů CYP3A a v menší míře izoformou CYP2D6. Studie na zvířatech, jakož i pokusy s lidskými jaterními mikrozomy *in vitro* naznačují, že ritonavir se primárně metabolizuje oxidativní cestou. U lidí byly zjištěny 4 metabolity ritonaviru. Hlavním z nich je izopropylthiazolový oxidační metabolit (M-2), který má srovnatelnou antivirovou aktivitu jako výchozí léčivý přípravek. Hodnota AUC tohoto metabolitu však činila přibližně 3 % AUC výchozího léčivého přípravku.

Podání nízkých dávek ritonaviru vedlo k silnému ovlivnění farmakokinetiky jiných inhibitorů proteázy (a dalších přípravků metabolizovaných systémem CYP3A4), přičemž ostatní inhibitory proteázy mohou ovlivňovat farmakokinetiku ritonaviru (viz bod 4.5).

Eliminace

Studie u lidí s radioizotopicky značeným ritonavirem dokázaly, že je primárně vylučován hepatobiliárním systémem; přibližně 86 % radioizotopu bylo zachyceno ve stolici. Část vyloučeného radioizotopu je považována za neabsorbovaný ritonavir. V těchto studiích nebylo zjištěno, že by ledviny byly hlavní cestou vylučování ritonaviru. Tyto nálezy jsou ve shodě s pokusy na zvířatech.

Zvláštní skupiny pacientů

Mezi muži a ženami nebyly zaznamenány klinicky významné rozdíly v AUC nebo C_{max} .

Farmakokinetické parametry ritonaviru nebyly statisticky významně svázané s tělesnou hmotností nebo aktivní tělesnou hmotou. Je-li ritonavir podáván v dávkách 100 mg v kombinaci s lopinavirem nebo je podáván ve vyšších dávkách samostatně bez jiného proteázového inhibitoru, jsou plazmatické expozice ritonaviru u pacientů ve věku 50–70 let srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u mladších pacientů.

Pacienti s poruchou funkce jater

Po opakovaném podávání ritonaviru zdravým dobrovolníkům (500 mg dvakrát denně) a osobám s lehkou až středně těžkou poruchou jater (Child Pugh třída A a B, 400 mg dvakrát denně) se mezi těmito dvěma skupinami nelišila významně expozice ritonaviru po normalizaci dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika ritonaviru nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin studována. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, neočekávají se u pacientů s poruchou funkce ledvin změny v celkové tělesné clearance ritonaviru.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly zjišťovány u dětí starších dvou let infikovaných HIV virem, které dostávaly dávky od 250 mg/m² dvakrát denně do 400 mg/m² dvakrát denně. Zjištěné koncentrace po podávání 350–400 mg/m² ritonaviru dvakrát denně byly u dětských pacientů srovnatelné s koncentracemi, které byly zjištěny u dospělých osob, které dostávaly 600 mg ritonaviru (přibližně 330 mg/m²) dvakrát denně. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m²) byla u pediatrických pacientů starších 2 let ve všech dávkovacích režimech přibližně 1,5 až 1,7krát vyšší, než u dospělých subjektů.

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly hodnoceny u HIV infikovaných dětí ve věku do 2 let, jimž byly podávány dávky od 350 mg/m² dvakrát denně do 450 mg/m² dvakrát denně. Koncentrace ritonaviru, získané v této studii, byly velmi proměnlivé a poněkud nižší než ty, jež byly získány při podávání 600 mg (přibližně 330 mg/m²) ritonaviru dvakrát denně dospělým osobám. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m²) klesala s věkem, průměrné hodnoty se u dětí do 3 měsíců věku pohybovaly okolo 9,0 l/hod/m², u dětí mezi 3–6 měsíci věku byla 7,8 l/hod/m² a u dětí ve věku od 6 do 24 měsíců byla 4,4 l/hod/m².

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie při opakovaném podání ritonaviru u zvířat vymezily hlavní cílové orgány – játra, sítnice, štítná žláza a ledviny. Jaterní změny postihly hepatocelulární, biliární a fagocytární elementy, což je doprovázeno zvýšením jaterních enzymů. Ve všech studiích na hlodavcích byla zaznamenána hyperplazie pigmentového epitelu sítnice (RPE) a degenerace sítnice, tento nálezn však nebyl pozorován u psů. Ultrastrukturální vyšetření naznačuje, že uvedené změny sítnice mohou být způsobené fosfolipidózou. Nicméně v klinických studiích u lidí se toto postižení oka neobjevilo. Všechny změny na štítné žláze byly po vysazení léku reverzibilní. Klinické studie u lidí neprokázaly žádné klinicky významné změny funkčních testů štítné žlázy. U potkanů byly zaznamenány změny na ledvinách, spočívající v degeneraci ledvinných tubulů, chronickém zánětu a proteinurii, což se ale zdá být druhově specifické spontánní onemocnění. Ve studiích u lidí se klinicky významné abnormality ledvin neobjevily.

Vývojová toxicita u potkanů (embryonální letalita, snížená hmotnost plodu, opožděná osifikace a odchylky vývoje viscerálních orgánů včetně opožděného sestupu varlat) se objevila hlavně při dávce toxické pro matku. Vývojová toxicita u králíků (embryonální letalita, nízká početnost vrhu, snížená hmotnost plodů) se objevila při dávce toxické pro matku.

Ritonavir nebyl shledán mutagenním a klastogenním v celé sérii testů *in vitro* i *in vivo* včetně Amesova testu reverzní mutace bakterií *S. typhimurium* a *E. coli*, testu na myším lymfomu, myšího mikronukleárního testu a testu chromozomální aberace lidských lymfocytů.

V dlouhodobých studiích kancerogenity ritonaviru na myších a potkanech se prokázal tumorigenní potenciál specifický pro tyto druhy, který však není považován za významný u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

kopovidon
sorbitan-laurát
hydrogenfosforečnan vápenatý
koloidní bezvodý oxid křemičitý
natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa
oxid titaničitý (E171)
makrogol
hyprolosa
mastek
koloidní bezvodý oxid křemičitý
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek Norvir tablety se dodává v bílých lahvičkách z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE), uzavřených uzávěrem z polypropylenu.

Přípravek Norvir tablety je k dispozici ve třech velikostech balení:

- 1 lahvička po 30 tabletách
- 1 lahvička po 60 tabletách
- Vícenásobné balení obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/96/016/005-007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 1996

Datum posledního prodloužení: 26. srpna 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.