

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norvir 100 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Beżowy/bladożółty do żółtego proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

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

Dorośli

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

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Dorośli

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

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

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

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze)

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

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

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka 250 mg/m ² pc. dwa razy na dobę	Dawka 300 mg/m ² pc. dwa razy na dobę	Dawka 350 mg/m ² pc. dwa razy na dobę
0,25	6,4 ml (62,5 mg)	7,6 ml (76 mg)	8,8 ml (88 mg)
0,50	12,6 ml (126 mg)	15,0 ml (150 mg)	17,6 ml (176 mg)
0,75	18,8 ml (188 mg)	22,6 ml (226 mg)	26,4 ml (262,5 mg)
1,00	25,0 ml (250 mg)	30,0 ml (300 mg)	35,0 ml (350 mg)
1,25	31,4 ml (312,5 mg)	37,6 ml (376 mg)	43,8 ml (438 mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

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

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

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

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

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

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze z tej grupy	Uzasadnienie
Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu		
Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1	Alfuzosyna	Zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu, co może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwbólowe	Petydyna, piroksykam, propoksyfen	Zwiększenie stężeń norpetydyny, piroksyhamu i propoksyfenu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka znacznego hamowania czynności oddechowej lub nieprawidłowości parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwnowotworowe	Wenetoklaks	Zwiększone stężenia wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.5).

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rytonawir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV-1 ani zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS). U pacjentów otrzymujących rytonawir lub inne leczenie przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV-1. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

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

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zespołem złego wchłaniania

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

Hemofilia

Informowano o nasileniu się krwawień, w tym o występowaniu samoistnych krwiaków skórnych i wylewów krwi do jam stawowych, u chorych na hemofilię typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym z tych pacjentów podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano leczenie inhibitorami proteazy lub przywrócono je po

czasowym przerwaniu leczenia. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu tego zaburzenia. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości zwiększonego krwawienia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Zapalenie trzustki

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

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

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

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

Choroba wątroby

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

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

Choroba nerek

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

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

Błędy związane z podawaniem leku

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

Martwica kości

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

Wydłużenie odstępu PR

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

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

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

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

rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Kolchicyna

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

Digoksyna

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

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

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

Etynyloestradiol

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

Glikokortykosteroidy

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

Trazodon

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

Rywaroksaban

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

Riocyguat

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

Worapaksar

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

Bedakilina

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

Delamanid

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

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

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

Sakwinawir

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

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

Typranawir

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

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

Fosamprenawir

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

Atazanawir

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy

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

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

Produkty lecznicze, które wpływają na stężenie rytonawiru

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

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

Produkty lecznicze, na które ma wpływ podawanie rytonawiru

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

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z inhibitorami proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Amprenawir	600 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir ¹	↑ 64%	↑ 5-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność amprenawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla amprenawiru.					
Atazanawir	300 co 24 h	100 co 24 h	Atazanawir Atazanawir ²	↑ 86% ↑ 2-krotnie	↑ 11-krotnie ↑ 3-7-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia atazanawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u leczonych już wcześniej pacjentów. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla atazanawiru.					
Darunawir	600, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Darunawir	↑ 14-krotnie	
Rytonawir zwiększa stężenia darunawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Dla zapewnienia działania leczniczego darunawir musi być stosowany z rytonawirem. Nie badano stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z darunawirem. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla darunawiru.					
Fosamprenawir	700 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir	↑ 2,4-krotnie	↑ 11-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru (z fosamprenawiru) w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Fosamprenawir musi być stosowany z rytonawirem dla zapewnienia działania leczniczego. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność fosamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Nie badano skojarzonego stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z fosamprenawirem. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla fosamprenawiru.					
Indynawir	800 co 12 h	100 co 12 h	Indynawir ³	↑ 178%	NO
	400 co 12 h	400 co 12 h	Rytonawir Indynawir ³ Rytonawir	↑ 72% ↔ ↔	NO ↑ 4-krotnie ↔
Rytonawir zwiększa stężenia indynawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) i indynawiru (800 mg dwa razy na dobę) należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej.					
Nelfinawir	1250 co 12 h	100 co 12 h	Nelfinawir	↑ 20 do 39%	NO
	750, pojedyncza dawka	500 co 12 h	Nelfinawir Rytonawir	↑ 152% ↔	NO ↔
Rytonawir zwiększa stężenia nelfinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się stosując dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę.					
Sakwinawir	1000 co 12 h	100 co 12 h	Sakwinawir ⁴	↑ 15-krotnie	↑ 5-krotnie
	400 co 12 h	400 co 12 h	Rytonawir Sakwinawir ⁴ Rytonawir	↔ ↑ 17-krotnie ↔	↔ NO ↔
Rytonawir zwiększa stężenia sakwinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Sakwinawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem. Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zapewnia działanie ogólne sakwinawiru przez 24 godziny, porównywalne lub większe od osiąganego, gdy sakwinawir w dawce 1200 mg trzy razy na dobę podawany jest bez rytonawiru.					

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

Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla sakwinawiru.

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

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

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

Zydowudyna	200 co 8 h	300 co 6 h	Zydowudyna	↓ 25%	NO
------------	------------	------------	------------	-------	----

Rytonawir może indukować sprzężanie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie jej stężenia. Zmiana dawki nie jest konieczna.

NO: nie określono.

1. Na podstawie porównania grup równoległych

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

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

Antagoniści receptorów adrenergicznych α₁

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

Pochodne amfetaminy

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

Leki przeciwbólowe

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

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

Petydyna, piroksydam, propoksyfen	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń petydyny, piroksydamu oraz propoksyfenu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Fentanyl	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej), gdy fentanyl podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Metadon ¹	5, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 36%	↓ 38%

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

Morfina	Stężenia morfiny mogą być zmniejszone ze względu na indukcję			
---------	--	--	--	--

procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym przez podawany w skojarzeniu rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.

Leki przeciwdławicowe

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

Leki przeciwarytmiczne

Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
---	---

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

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

Leki przeciwastmatyczne

Teofilina ¹	3 mg/kg co 8 h	500 co 12 h	↓ 43%	↓ 32%
------------------------	----------------	-------------	-------	-------

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

Leki przeciwnowotworowe

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

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

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

Dazaty nib, niloty nib, winkry styna, winblastyna	Gdy leki te podawane są w skojarzeniu z rytonawirem, ich stężenia w surowicy mogą się zwiększyć, co prowadzić może do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.
Ibruty nib	Stężenia ibruty nibu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez rytonawir, powodując zwiększone ryzyko toksyczności w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibruty nibu w skojarzeniu z rytonawirem. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i rytonawir musi być podany, dawkę ibruty nibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.
Wenetoklaks	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).

Leki przeciwzakrzepowe

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

Leki przeciwdrgawkowe

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

Leki przeciwdepresyjne

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

Leki stosowane w dnیه moczanej

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

Leki przeciwhistaminowe

Astemizol, terfenadyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń astemizolu lub terfenadyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Feksofenadyna	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować sekrecję feksofenadyny, następującą z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężeń feksofenadyny. Zwiększone stężenia feksofenadyny mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji.			
Loratadyna	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy loratadyna podawana jest jednocześnie z rytonawirem.			

Leki stosowane w zakażeniach

Kwas fusydowy	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Ryfabutyna ¹	150 na dobę	500 co 12 h	↑ 4-krotnie	↑ 2,5-krotnie

Metabolit 25-O-deacety lory fabuty na

↑ 38-krotnie

↑ 16-krotnie

Ze względu na znaczne zwiększenie AUC ry fabuty ny, jednoczesne podawanie ry fabuty ny z ry tonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3). Może być wskazane zmniejszenie dawki ry fabuty ny do 150 mg 3 razy w tygodniu w przypadku podawania wybranych leków z grupy PI stosowanych w skojarzeniu z ry tonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy zapoznać się ze szczególnymi zaleceniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia odnośnie właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.

Ryfampicy na

Chociaż ry fampicy na może indukować metabolizm ry tonawiru, ograniczone dane wskazują, że kiedy duże dawki ry tonawiru (600 mg dwa razy na dobę) stosuje się jednocześnie z ry fampicy ną, dodatkowe indukujące działanie ry fampicy ny (oprócz działania samego ry tonawiru) jest niewielkie i może nie mieć istotnego pod względem klinicznym wpływu na stężenia ry tonawiru stosowanego w dużych dawkach. Działanie ry tonawiru na ry fampicy nę nie jest znane.

Worykonazol

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

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

Atowakwon

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

Bedakilina

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

Klarytromycyna

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

Metabolit 14-OH klarytromycyna

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

Delamanid	Brak badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu interakcji delamanidu 100 mg dwa razy na dobę i lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni, narażenie na metabolit delamanidu DM-6705 zwiększyło się o 30%. Ze względu na związane z metabolitem DM-6705 ryzyko wydłużenia odstępu QTc, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).			
Erytromycyna, itraconazol	Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia erytromycyny i itraconazolu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy erytromycyna lub itraconazol podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Ketokonazol	200 na dobę	500 co 12 h	↑ 3,4-krotnie	↑ 55%
	Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu zachodzący z udziałem CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu, gdy podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.			
Sulfametoksazol z trimetoprimem ²	800/160, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Zmiana dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem nie jest konieczna.			

Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne

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

Agonista receptorów β_2 -adrenergicznych (długo działający)

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

Antagoniści kanału wapniowego

Amlodypina, diltiazem, nifedypina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów
-----------------------------------	---

kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.

Antagoniści endoteliny

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

Pochodne sporyszu

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

Lek pobudzający perystaltykę

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

Inhibitor proteazy HCV

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

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

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Etynyloestradiol	50 µg, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 40%	↓ 32%
------------------	-------------------------	-------------	-------	-------

Ze względu na zmniejszenie stężeń etynyloestradiolu należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego podawania rytonawiru stosowanego jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol (patrz punkt 4.4).

Leki immunosupresyjne

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

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)

Awanafil	50, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 13-krotnie	↑ 2,4-krotnie	Jednoczesne stosowanie awanafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Sildenafil	100, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↑ 11-krotnie	↑ 4-krotnie	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym przypadku dawka sildenafilu nie może przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin (patrz również punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie sildenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).
Tadalafil	20, pojedyncza dawka	200 co 12 h	↑ 124%	↔	Podczas podawania tadalafilu, stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji, razem z rytonawirem, stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy zachować ostrożność i podawać w zmniejszonych dawkach, nie większych niż 10 mg tadalafilu co 72 godziny i dokładnie obserwować ewentualne działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Jeśli tadalafil stosowany jest jednocześnie z rytonawirem u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla tadalafilu.
Wardenafil	5, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 49-krotnie	↑ 13-krotnie	Jednoczesne stosowanie wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki uspokajające, leki nasenne

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i pozajelitowo	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu i flurazepamu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Podawanie w skojarzeniu z produktem Norvir może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie wykonano badania interakcji produktów leczniczych podczas podawania w skojarzeniu produktu Norvir i pochodnych benzodiazepiny. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów
---	---

CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam zostanie podany doustnie. Dlatego produktu Norvir nie należy stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania produktu Norvir i midazolamu podawanego pozajelitowo należy zachować ostrożność. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podawanego pozajelitowo i innych inhibitorów proteazy, wskazują na możliwość 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli produkt Norvir stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne monitorowanie stanu klinicznego oraz zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.

Triazolam	0,125, pojedyncza dawka	200, 4 dawki	↑ > 20-krotnie	↑ 87%
-----------	-------------------------------	-----------------	----------------	-------

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

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

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

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

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

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

Lek nasenny

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

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

Lek stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny

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

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

Steroidy

Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budezonid, triamcynolon

U pacjentów, którzy otrzymywali rytonawir i wziewnie lub donosowo propionian flutykazonu zgłaszano występowanie ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (w powyższym badaniu klinicznym stwierdzono zmniejszenie o 86% stężeń kortyzolu w osoczu). Podobne działanie może również wystąpić podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budezonidu i triamcynolonu. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru jako leku przeciwretrowirusowego lub jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładnie monitorować miejscowe i ogólne działania lub przejść na stosowanie glikokortykosteroidu, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawienia glikokortykosteroidów konieczne może być stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu.

Deksametazon

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

Prednizolon

20 200 co 12 h ↑ 28% ↑ 9%

Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się odpowiednio o 37 i 28% po odpowiednio 4 i 14 dniach podawania rytonawiru.

Terapia zastępcza hormonami tarczycy

Lewotyroksyna

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje pomiędzy produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną. Należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (ang. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem.

NO: nie określono.

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

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

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

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U dużej liczby kobiet w ciąży (6100 żywych urodzeń) stosowano rytonawir; w przypadku 2800 żywych urodzeń narażenie na rytonawir miało miejsce w pierwszym trymestrze ciąży. Dane te dotyczą przede wszystkim stosowania rytonawiru w leczeniu skojarzonym i nie w dawkach leczniczych, ale w dawkach mniejszych jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych leków z grupy PI. Dane te nie wykazują zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do częstości stwierdzonych w populacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Produkt Norvir może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

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

Karmienie piersią

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że rytonawir jest obecny w mleku ludzkim.

Nie ma informacji dotyczących wpływu rytonawiru na karmione piersią niemowlęta lub wpływu leku na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość (1) przeniesienia zakażenia HIV (u niemowląt bez zakażenia HIV), (2) rozwinięcie się oporności wirusa (u niemowląt z zakażeniem HIV) oraz (3) ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, kobiety zakażone HIV otrzymujące produkt Norvir w żadnym wypadku nie powinny karmić dzieci piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Informowano o następujących działaniach niepożądanych, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, mające możliwy lub prawdopodobny związek ze stosowaniem rytonawiru. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Parametry metaboliczne

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

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

Rytonawir był pierwszym inhibitorem proteazy (zarejestrowany w 1996 r.), którego skuteczność udowodniono w badaniu z klinicznymi punktami końcowymi. Ze względu jednak na właściwości rytonawiru jako inhibitora metabolizmu, jego użycie jako środka nasilającego właściwości

farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy jest głównym zastosowaniem rytonawiru w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.2).

Wpływ na elektrokardiogram

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

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

Oporność

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

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

Kliniczne dane farmakodynamiczne

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

Stosowanie u dorosłych

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

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

porównaniu do $-0,66 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir + zydowudynę i $-0,42 \log_{10}$ w grupie otrzymującej zydowudynę.

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

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

Wpływ pokarmu na wchłanianie dawki doustnej

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

Specjalne grupy pacjentów

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopowidon
Laurynian sorbitanu
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Podawanie z jedzeniem

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

Podawanie z płynem

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

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

- Dozownik w postaci strzykawki i pojemnik do mieszania należy natychmiast po użyciu umyć ciepłą wodą i płynem do mycia naczyń.
- Jeśli strzykawka pęknie lub jej użycie stanie się utrudnione, należy wyrzucić tę strzykawkę i użyć nową.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/016/009

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norvir 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

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

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

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

Dorośli

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Dorośli

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

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

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze)

Zalecana dawka produktu Norvir wynosi u dzieci 350 mg/m² pc. doustnie, dwa razy na dobę i nie powinna przekraczać 600 mg dwa razy na dobę. Podawanie produktu Norvir należy rozpocząć od dawki 250 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę tę należy zwiększać co 2 – 3 dni o 50 mg/m² pc. dwa razy na dobę (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu Norvir 100 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej).

U starszych dzieci leczenie można rozpocząć od podawania produktu Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, a leczenie podtrzymujące kontynuować stosując tabletki.

Sposób dawkowania u dzieci, przy zmianie proszku do sporządzania zawiesiny doustnej na tabletki.

Dawka produktu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej	Dawka produktu w postaci tabletek
176 mg (17,6 ml) 2 razy na dobę	200 mg rano i 200 mg wieczorem
262,5 mg (26,4 ml) 2 razy na dobę	300 mg rano i 300 mg wieczorem
350 mg (35,0 ml) 2 razy na dobę	400 mg rano i 300 mg wieczorem
438 mg (43,8 ml) 2 razy na dobę	500 mg rano i 400 mg wieczorem
526 mg (52,6 ml) 2 razy na dobę	500 mg rano i 500 mg wieczorem

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

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

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

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

Leki uspokajające, leki nasenne	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i triazolam	Zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, midazolamu podawanego doustnie i triazolamu w osoczu. W wyniku tego, zwiększenie ryzyka bardzo silnego działania uspokajającego i hamującego czynność oddechową, wywołanego przez te leki. (Środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5).
---------------------------------	--	---

Zmniejszenie stężenia rytonawiru

Preparaty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko obniżenia stężenia rytonawiru w osoczu i zmniejszenie jego działania klinicznego (patrz punkt 4.5).
-------------------	----------------------	---

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zespołem złego wchłaniania

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

Hemofilia

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

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

Zapalenie trzustki

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

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

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

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

Choroba wątroby

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

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

Choroba nerek

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

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

Martwica kości

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

Wydłużenie odstępu PR

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

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

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

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

Kolchicina

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

Digoksyna

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

Rozpoczynając podawanie rytonawiru pacjentom, którzy już stosują digoksynę, należy dawkę digoksyny normalnie przyjmowaną przez pacjenta zmniejszyć o połowę oraz przez kilka tygodni po

rozpoczęciu jednoczesnego podawania rytonawiru i digoksyny dokładniej niż zazwyczaj obserwować pacjenta.

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

Etynyloestradiol

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

Glikokortykosteroidy

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

Trazodon

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

Rywaroksaban

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

Riocyguat

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

Worapaksar

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

Bedakilina

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

Delamanid

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

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

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

Sakwinawir

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

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

Typranawir

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

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

Fosamprenawir

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

Atazanawir

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy

Rytonawir wykazuje duże powinowactwo do kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP) i może hamować utlenianie w następującej kolejności: CYP3A4 > CYP2D6. Podawanie w skojarzeniu rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu tego drugiego produktu, co może nasilać lub wydłużać jego działania lecznicze i niepożądane. W przypadku stosowania wybranych produktów leczniczych (np. alprazolam) hamujące działanie rytonawiru na CYP3A4 może się z czasem zmniejszyć. Rytonawir wykazuje również duże powinowactwo do glikoproteiny P i może hamować to białko transportujące. Hamujące działanie rytonawiru (stosowanego z innymi inhibitorami proteazy

lub bez) na aktywność glikoproteiny P może z czasem ulec zmniejszeniu (np. digoksyna i feksofenadyna, patrz tabela poniżej – "Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi". Rytonawir może indukować reakcje sprzężania z kwasem glukuronowym i utleniania z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 zwiększając przez to biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych tą drogą i może spowodować zmniejszenie narażenia na te produkty lecznicze, co mogłoby osłabiać lub skrócić ich działanie lecznicze.

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

Produkty lecznicze, które wpływają na stężenie rytonawiru

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

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

Produkty lecznicze, na które ma wpływ podawanie rytonawiru

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

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z inhibitorami proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C_{min}
Amprenawir	600 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir ^r	↑ 64%	↑ 5-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność amprenawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. U dzieci nie należy stosować produktu. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla amprenawiru.					
Atazanawir	300 co 24 h	100 co 24 h	Atazanawir Atazanawir ^l	↑ 86% ↑ 2-krotnie	↑ 11-krotnie ↑ 3-7-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia atazanawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u leczonych już wcześniej pacjentów. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla atazanawiru.					
Darunawir	600, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Darunawir	↑ 14-krotnie	
Rytonawir zwiększa stężenia darunawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Dla zapewnienia działania leczniczego darunawir musi być stosowany z rytonawirem. Nie badano stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z darunawirem. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla darunawiru.					
Fosamprenawir	700 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir	↑ 2,4-krotnie	↑ 11-krotnie

Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru (z fosamprenawiru) w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Fosamprenawir musi być stosowany z rytonawirem dla zapewnienia działania leczniczego. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność fosamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Nie badano skojarzonego stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z fosamprenawirem. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla fosamprenawiru.

Indynawir	800 co 12 h	100 co 12 h	Indynawir ³	↑ 178%	NO
			Rytonawir	↑ 72%	NO
	400 co 12 h	400 co 12 h	Indynawir ³	↔	↑ 4-krotnie
			Rytonawir	↔	↔

Rytonawir zwiększa stężenia indynawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniałoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) i indynawiru (800 mg dwa razy na dobę) należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej.

Nelfinawir	1250 co 12 h	100 co 12 h	Nelfinawir	↑ 20 do 39%	NO
	750, pojedyncza dawka	500 co 12 h	Nelfinawir	↑ 152%	NO
			Rytonawir	↔	↔

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

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

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

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

Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla sakwinawiru.

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

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

NO: nie określono.

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

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

Produkt leczniczy	Dawka produktu	Dawka	Oceniany	AUC	C _{min}
-------------------	----------------	-------	----------	-----	------------------

podawany w skojarzeniu	lecniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	produktu NORVIR (mg)	produkt leczniczy		
Dydanozyna	200 co 12 h	600 co 12 h 2 h później	Dydanozyna	↓ 13%	↔
Ponieważ zaleca się przyjmowanie rytonawiru z pokarmem, a dydanozyny na czczo, należy zachować odstęp 2,5 godziny między dawkami tych leków. Zmiana dawki nie jest konieczna.					
Delawirdyna	400 co 8 h	600 co 12 h	Delawirdyna ¹ Rytonawir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Z danych historycznych wynika, że rytonawir prawdopodobnie nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne delawirdyny. Można rozważyć zmniejszenie dawki rytonawiru stosowanego w skojarzeniu z delawirdyną.					
Efawirenz	600 co 24 h	500 co 12 h	Efawirenz Rytonawir	↑ 21% ↑ 17%	
Obserwowano większą częstość działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezje) i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych), gdy efawirenz podawano w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy.					
Marawirok	100 co 12 h	100 co 12 h	Marawirok	↑ 161%	↑ 28%
Rytonawir zwiększa stężenia marawiroku w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia narażenia na marawirok. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla marawiroku.					
Newirapina	200 co 12 h	600 co 12 h	Newirapina Rytonawir	↔ ↔	↔ ↔
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z newirapiną nie powoduje istotnych pod względem klinicznym zmian we właściwościach farmakokinetycznych newirapiny lub rytonawiru.					
Raltegrawir	400, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Raltegrawir	↓ 16%	↓ 1%
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z raltegrawirem powoduje niewielkie zmniejszenie stężeń raltegrawiru.					
Zydowudyna	200 co 8 h	300 co 6 h	Zydowudyna	↓ 25%	NO
Rytonawir może indukować sprzężanie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie jej stężenia. Zmiana dawki nie jest konieczna.					

NO: nie określono.

1. Na podstawie porównania grup równoległych

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

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

Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1

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

Pochodne amfetaminy

Amfetamina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie			
------------	---	--	--	--

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

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym w dawkach o działaniu przeciwwirusowym (patrz punkt 4.4).				

Leki przeciwbólowe

Buprenorfina	16 co 24 h	100 co 12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolity glukuronidowe			↔	↔
Zwiększenie stężeń w osoczu buprenorfiny i jej czynnego metabolitu nie doprowadziło do istotnych pod względem klinicznym zmian farmakodynamicznych w populacji pacjentów tolerujących opioidy. Nie jest zatem konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny lub rytonawiru, gdy te dwa produkty podaje się jednocześnie. Gdy rytonawir stosuje się w skojarzeniu z innym inhibitorem proteazy i buprenorfiną, należy zapoznać się z ChPL podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania szczegółowych informacji o dawkowaniu.				
Petydyna, piroksydam, propoksyfen	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń petydyny, piroksydamu oraz propoksyfenu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Fentanyl	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej), gdy fentanyl podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Metadon ¹	5, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 36%	↓ 38%
Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podawanego jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, ze względu na indukcję procesu sprzężenia z kwasem glukuronowym. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie metadonem może być konieczne dostosowanie dawki.				
Morfina	Stężenia morfiny mogą być zmniejszone ze względu na indukcję procesu sprzężenia z kwasem glukuronowym przez podawany w skojarzeniu rytonawir stosowany jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.			

Leki przeciwdławicowe

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

Leki przeciwyrtmiczne

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

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Digoksyna	0,5, pojedyncza dawka dożylna	300 co 12 h, 3 dni	↑ 86%	NO
	0,4, pojedyncza dawka doustna	200 co 12 h, 13 dni	↑ 22%	↔
<p>Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir, stosowany jako lek przeciwwirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, sekrecji digoksyny następującej z udziałem glikoproteiny P. Zwiększone stężenia digoksyny obserwowane u pacjentów otrzymujących rytonawir mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji (patrz punkt 4.4).</p>				

Leki przeciwastmatyczne

Teofilina ¹	3 mg/kg co 8 h	500 co 12 h	↓ 43%	↓ 32%
Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny, kiedy podawana jest z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2.				

Leki przeciwnowotworowe

Afatynib	20 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ 1 h przed	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ podawane w skojarzeniu	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ 6 h po	↑ 11%	↑ 5%
<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania białka oporności raka piersi – BCRP (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>) i silnego hamowania glikoproteiny P przez rytonawir. Stopień zwiększenia AUC i C_{max} zależy od czasu podania rytonawiru. Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu w skojarzeniu z produktem Norvir (należy zapoznać się z ChPL afatynibu). Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.</p>				
Cerytynib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu w skojarzeniu z produktem Norvir. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.</p>			
Dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna	<p>Gdy leki te podawane są w skojarzeniu z rytonawirem, ich stężenia w surowicy mogą się zwiększyć, co prowadzić może do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.</p>			
Ibrutynib	<p>Stężenia ibrutynibu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez rytonawir, powodując</p>			

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

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Wenetoklaks				
<p>zwiększone ryzyko toksyczności w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutyribu w skojarzeniu z rytonawirem. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i rytonawir musi być podany, dawkę ibrutyribu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.</p> <p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).</p> <p>U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).</p>				

Leki przeciwzakrzepowe

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

Leki przeciwdrgawkowe

Karbamazepina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia karbamazepiny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy karbamazepina podawana jest jednocześnie z rytonawirem.			
Dywalproeks, lamotrygina, fenytoina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy indukuje reakcję			

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

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
			utleniania przez CYP2C9 oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem. Fenytoina może zmniejszyć stężenia rytonawiru w surowicy.	

Leki przeciwdepresyjne

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

Leki stosowane w dniu moczanowej

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

Leki przeciwhistaminowe

Astemizol, terfenadyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń astemizolu lub terfenadyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Feksofenadyna	Rytonawir podawany jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować sekrecję			

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

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

feksofenadyny, następującą z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężeń feksofenadyny. Zwiększone stężenia feksofenadyny mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji.

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy loratadyna podawana jest jednocześnie z rytonawirem.

Leki stosowane w zakażeniach

Kwas fusydowy	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Ryfabutyna ¹ Metabolit 25-O-deacety loryfabutyna	150 na dobę	500 co 12 h	↑ 4-krotnie ↑ 38-krotnie	↑ 2,5-krotnie ↑ 16-krotnie
	Ze względu na znaczne zwiększenie AUC ryfabutyny, jednoczesne podawanie ryfabutyny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Może być wskazane zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg 3 razy w tygodniu w przypadku podawania wybranych leków z grupy PI stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy zapoznać się ze szczególnymi zaleceniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia odnośnie właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.			
Ryfampicyna	Chociaż ryfampicyna może indukować metabolizm rytonawiru, ograniczone dane wskazują, że kiedy duże dawki rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) stosuje się jednocześnie z ryfampicyną, dodatkowe indukujące działanie ryfampicyny (oprócz działania samego rytonawiru) jest niewielkie i może nie mieć istotnego pod względem klinicznym wpływu na stężenia rytonawiru stosowanego w dużych dawkach. Działanie rytonawiru na ryfampicynę nie jest znane.			
Worykonazol	200 co 12 h 200 co 12 h	400 co 12 h 100 co 12 h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
	Jednoczesne podawanie rytonawiru jako leku przeciwwirusowego i worykonazolu jest przeciwwskazane ze względu na zmniejszenie stężeń worykonazolu (patrz punkt 4.3). Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, o ile ocena stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta nie usprawiedliwia zastosowania worykonazolu.			
Atowakwon	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy indukuje sprzężanie z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia atowakwonu w osoczu. Zaleca się dokładne			

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

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C_{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
	monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy atowakwon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Bedakilina	<p>Nie wykonano badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W badaniu interakcji pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnej dawki lopinawiru z rytonawirem wartość AUC bedakiliny zwiększyła się o 22%. To zwiększenie jest prawdopodobnie spowodowane przez rytonawir i bardziej zaznaczone działanie można zaobserwować podczas dłuższego stosowania. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bedakiliny należy unikać podawania w skojarzeniu. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, podając bedakilinę z rytonawirem, należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).</p>			
Klarytromycyna Metabolit 14-OH klarytromycyna	500 co 12 h	200 co 8 h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
	<p>U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki klarytromycyny, ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny. Nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1 g/dobę w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. U pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny: u pacjentów z kliresem kreatyniny 30 do 60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, u pacjentów z kliresem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%.</p>			
Delamanid	<p>Brak badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu interakcji delamanidu 100 mg dwa razy na dobę i lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni, narażenie na metabolit delamanidu DM-6705 zwiększyło się o 30%. Ze względu na związane z metabolitem DM-6705 ryzyko wydłużenia odstępu QTc, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).</p>			
Erytromycyna, itraconazol	<p>Rytonawir stosowany jako lek przeciwwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia erytromycyny i itraconazolu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy erytromycyna lub itraconazol podawane są jednocześnie z rytonawirem.</p>			
Ketokonazol	200 na dobę	500 co 12 h	↑ 3,4-krotnie	↑ 55%
	<p>Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu zachodzący z udziałem CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu, gdy podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.</p>			

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

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Sulfametoksazol z trimetoprimem ²	800/160, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
Zmiana dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem nie jest konieczna.				

Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne

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

Agonista receptorów β₂-adrenergicznych (długo działający)

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

Antagoniści kanału wapniowego

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

Antagoniści endoteliny

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

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

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

Pochodne sporyszu

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

Lek pobudzający perystaltykę

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

Inhibitor proteazy HCV

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

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

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Etynyloestradiol	50 µg, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 40%	↓ 32%
------------------	-------------------------	-------------	-------	-------

Ze względu na zmniejszenie stężeń etynyloestradiolu należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego podawania rytonawiru stosowanego jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości

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

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
farmakokinetyczne. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol (patrz punkt 4.4).				

Leki immunosupresyjne

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

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)

Awanafil	50, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 13-krotnie	↑ 2,4-krotnie
Jednoczesne stosowanie awanafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				
Sildenafil	100, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↑ 11-krotnie	↑ 4-krotnie
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym przypadku dawka sildenafilu nie może przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin (patrz również punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie sildenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).				
Tadalafil	20, pojedyncza dawka	200 co 12 h	↑ 124%	↔
Podczas podawania tadalafilu, stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji, razem z rytonawirem, stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy zachować ostrożność i podawać w zmniejszonych dawkach, nie większych niż 10 mg tadalafilu co 72 godziny i dokładnie obserwować ewentualne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).				
Jeśli tadalafil stosowany jest jednocześnie z rytonawirem u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla tadalafilu.				
Wardenafil	5, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 49-krotnie	↑ 13-krotnie
Jednoczesne stosowanie wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				

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

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

Leki uspokajające, leki nasenne

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i pozajelitowo

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

Triazolam	0,125, pojedyncza dawka	200, 4 dawki	↑ > 20-krotnie	↑ 87%
-----------	-------------------------	--------------	----------------	-------

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

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

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

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

Po wprowadzeniu rytonawiru metabolizm alprazolamu uległ zahamowaniu. Po stosowaniu rytonawiru przez 10 dni nie obserwowano tego działania. Należy zachować ostrożność podczas

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

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

pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.

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

Lek nasenny

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

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

Lek stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny

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

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

Steroidy

Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budezonid, triamcynolon	U pacjentów, którzy otrzymywali rytonawir i wziewnie lub donosowo propionian flutykazonu zgłaszano występowanie ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (w powyższym badaniu klinicznym stwierdzono zmniejszenie o 86% stężeń kortyzolu w osoczu). Podobne działanie może również wystąpić podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budezonidu i triamcynolonu. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru jako leku przeciwwirusowego lub jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładnie monitorować miejscowe i ogólne działania lub przejść na stosowanie glikokortykosteroidu, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawienia glikokortykosteroidów konieczne może być
--	---

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

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu.				
Deksametazon	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia deksametazonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy deksametazon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Prednizolon	20	200 co 12 h	↑ 28%	↑ 9%
Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się odpowiednio o 37 i 28% po odpowiednio 4 i 14 dniach podawania rytonawiru.				

Terapia zastępcza hormonami tarczycy

Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje pomiędzy produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną. Należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> , TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem.			
NO: nie określono.				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Na podstawie porównania grup równoległych. 2. Sulfametoksazol podawano w skojarzeniu z trimetoprimem. 				

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

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

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U dużej liczby kobiet w ciąży (6100 żywych urodzeń) stosowano rytonawir; w przypadku 2800 żywych urodzeń narażenie na rytonawir miało miejsce w pierwszym trymestrze ciąży. Dane te dotyczą przede wszystkim stosowania rytonawiru w leczeniu skojarzonym i nie w dawkach leczniczych, ale w dawkach mniejszych jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych leków z grupy PI. Dane te nie wykazują zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do częstości stwierdzonych w populacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Produkt Norvir może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

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

Karmienie piersią

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że rytonawir jest obecny w mleku ludzkim.

Nie ma informacji dotyczących wpływu rytonawiru na karmione piersią niemowlęta lub wpływu leku na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość (1) przeniesienia zakażenia HIV (u niemowląt bez zakażenia HIV), (2) rozwinięcia się oporności wirusa (u niemowląt z zakażeniem HIV) oraz (3) ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, kobiety zakażone HIV otrzymujące produkt Norvir w żadnym wypadku nie powinny karmić dzieci piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Parametry metaboliczne

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

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

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

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

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

Wpływ na elektrokardiogram

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

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

Oporność

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

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

Kliniczne dane farmakodynamiczne

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

Stosowanie u dorosłych

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

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

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

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

Wpływ pokarmu na wchłanianie dawki doustnej

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

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

Wydalenie

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki:

Kopowidon
Sorbitanu laurynian
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumarany

Otoczka:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Produkt Norvir tabletki dostępny jest w opakowaniach trzech wielkości:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/016/005-007

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

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