

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ritonavir Mylan 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 87,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat în formă de capsulă, biconvex, cu margini teșite, de culoare galbenă, cu dimensiunile aproximative de 19,1 mm x 10,2 mm și marcat cu „M163” pe o parte și neted pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ritonavir este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 (adulți și copii cu vârsta de 2 ani și peste).

4.2 Doze și mod de administrare

Ritonavir Mylan trebuie să fie administrat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic concomitent cu alți inhibitori de protează, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru inhibitorul de protează respectiv.

S-au aprobat următorii inhibitori de protează HIV-1 pentru a fi utilizați în asociere cu ritonavir ca potențator farmacocinetic în dozele menționate în continuare.

Adulți

Amprenavir 600 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi.

Atazanavir 300 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi.

Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi.

Lopinavir combinat cu ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg sau 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi la pacienții care au utilizat anterior tratament antiretroviral (TAR). La pacienții care nu au utilizat anterior tratament antiretroviral, tratamentul se începe cu saquinavir 500 mg de două ori pe zi, cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi saquinavir 1000 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi.

Tipranavir 500 mg de două ori pe zi cu ritonavir 200 mg de două ori pe zi. Nu se utilizează tipranavir cu ritonavir la pacienții care nu au utilizat anterior tratament antiretroviral.
Darunavir 600 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR. La unii pacienți care au utilizat anterior TAR, se poate utiliza darunavir 800 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi.
Pentru informații suplimentare privind doza administrată o dată pe zi la pacienții care au utilizat anterior TAR, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al darunavir.
Darunavir 800 mg o dată pe zi concomitent cu ritonavir 100 mg o dată pe zi la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale.

Copii și adolescenți

Ritonavir se recomandă copiilor cu vârsta de 2 ani și peste. Pentru informații suplimentare privind doza, citiți informațiile despre Inhibitorii de protează aprobați pentru a fi administrați concomitent cu ritonavir.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Deoarece ritonavir este metabolizat în principal la nivel hepatic, ritonavir poate fi adecvat pentru utilizarea cu prudență ca potențator farmacocinetic la pacienții cu insuficiență renală în funcție de inhibitorul de protează cu care se administrează concomitent. Oricum, deoarece clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, nu se așteaptă scăderea clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală. Citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al inhibitorului de protează pe care-l administrați concomitent pentru a afla informații specifice privind doza la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Ritonavir nu se administrează ca potențator farmacocinetic la pacienții cu boli hepatice decompensate, (vezi pct. 4.3). În absența studiilor de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică severă stabilă (Clasa C Child-Pugh) fără decompensare, se impune prudență atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic, putând avea loc creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale inhibitorului de protează administrat concomitent. La pacienții cu insuficiență hepatică, recomandările specifice pentru utilizarea ritonavir ca potențator farmacocinetic depind de inhibitorul de protează administrat concomitent. Pentru informații specifice privind doza la acest grup populațional, trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al inhibitorului de protează administrat concomitent.

Ritonavir ca medicament antiretroviral

Adulți

Doza recomandată de ritonavir este de 600 mg (6 comprimate) de două ori pe zi (doza totală de 1200 mg pe zi) pe cale orală.

Creșterea treptată a dozei de ritonavir la inițierea tratamentului poate îmbunătăți toleranța. Tratamentul trebuie inițiat cu 300 mg (3 comprimate) de două ori pe zi pentru o perioadă de trei zile și crescut cu 100 mg (1 comprimat) de două ori pe zi, creștere până la 600 mg de două ori pe zi într-o perioadă de timp nu mai lungă de 14 zile. Doza de 300 mg două ori pe zi nu trebuie să se administreze pacienților mai mult de 3 zile.

Copii și adolescenți (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza de ritonavir recomandată la copii este de 350 mg/m² pe cale orală, de două ori pe zi și nu trebuie să depășească 600 mg de două ori pe zi. Tratamentul cu ritonavir trebuie inițiat cu 250 mg/m² și apoi crescut cu câte 50 mg/m² de două ori pe zi la intervale de 2-3 zile.

Alte forme/concentrații farmaceutice pot fi mai potrivite pentru administrarea la aceste grupe de pacienți.

Pentru copiii mai mari se poate încerca administrarea comprimatelor ca doză de întreținere, în locul altor forme farmaceutice.

Tabelul 1. Conversia dozelor de la pulberea pentru suspensie orală la comprimate filmate pentru copii

Doza pentru pulberea pentru suspensie orală	Doza pentru comprimate
175 mg (2,2 ml) de două ori pe zi	200 mg dimineța și 200 mg seara
350 mg (4,4 ml) de două ori pe zi	400 mg dimineța și 300 mg seara
437,5 mg (5,5 ml) de două ori pe zi	500 mg dimineța și 400 mg seara
525 mg (6,6 ml) de două ori pe zi	500 mg dimineța și 500 mg seara

Deoarece nu sunt date suficiente privind siguranța și eficacitatea, ritonavirul nu se recomandă la copii cu vârstă mai mică de 2 ani.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele de farmacocinetică au arătat că nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

În prezent, nu sunt disponibile date specifice pentru aceste grupe de pacienți și de aceea nu pot fi făcute recomandări specifice privind doza. Clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, de aceea nu se așteaptă o scădere a clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil să se elimine semnificativ prin hemodializă sau prin dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

Ritonavir este metabolizat și eliminat în principal la nivel hepatic. Datele farmacocinetice arată că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Ritonavir nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea utilizării ritonavirului la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct.5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de Ritonavir Mylan se administrează pe cale orală și trebuie ingerate împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

Comprimatele filmate de Ritonavir Mylan trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct. 6.1.

Atunci când ritonavir se administrează ca potențator farmacocinetic al altor IP, citiți punctul Contraindicații din Rezumatul caracteristicilor produsului al inhibitorului de protează care se administrează concomitent.

Ritonavir nu trebuie administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral pacienților cu insuficiență hepatică decompensată.

Studii *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că ritonavir este un inhibitor potent al biotransformărilor mediate pe calea citocromului CYP 3A și a citocromului CYP 2D6. Următoarele medicamente sunt contraindicate atunci când sunt utilizate în asociere cu ritonavir și, în afară de cazul în care este menționat altfel, contraindicația are la bază capacitatea ritonavir de a inhiba metabolizarea medicamentului administrat concomitent, rezultând o expunere crescută la medicamentul administrat concomitent și risc de apariție a evenimentelor adverse semnificative clinic.

Efectul de modulare enzimatică al ritonavir poate fi dependent de doză. Pentru unele medicamente, contraindicațiile pot fi mai importante atunci când ritonavir se utilizează ca antiretroviral decât atunci când se utilizează ca potențator farmacocinetic (de exemplu rifabutină și voriconazol):

Tabelul 2. Medicamente contraindicate la administrare în asociere cu Ritonavir

Clasa medicamentoasă	Medicament din cadrul clasei	Raționament
Creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent		
Antagoniști ai receptorilor α_1 -adrenergici	Alfuzosin	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale alfuzosin, ceea ce poate duce la hipotensiune arterială severă (vezi pct. 4.5).
Analgezice	Petidină, propoxifen	Creșterea concentrațiilor plasmatice de norpetidină și propoxifen. Astfel, crește riscul de deprimare respiratorie severă sau al tulburărilor hematologice sau de apariție a altor reacții adverse grave determinate de aceste medicamente.
Antianginos	Ranolazină	Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Antineoplazice	Neratinib	Creștere a concentrațiilor plasmatice de neratinib, care pot să crească posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.5).
	Venetoclax	Creștere a concentrației plasmatice de venetoclax. Creștere a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de stabilire a dozei (vezi pct. 4.5).
Antiaritmice	Amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecainidă, propafenonă, chinidină	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale amiodaronei, bepridilului, dronedaronei, encainidei, flecainidei, propafenonei, chinidinei. Astfel, crește riscul aritmiilor sau de apariție a altor reacții adverse grave determinate de aceste medicamente.
Antibiotice	Acid fusidic	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale acidului fusidic și ale ritonavir.
Antifungice	Voriconazol	Utilizarea concomitentă de ritonavir (400 g de două ori pe zi sau mai mult) și voriconazol este contraindicată din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice ale voriconazol și posibil pierderii efectului acestuia (vezi pct. 4.5).
Antihistaminice	Astemizol, terfenadină	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale astemizol și terfenadinei. Astfel, crește riscul aritmiilor grave determinate de aceste medicamente.

Clasa medicamentoasă	Medicament din cadrul clasei	Raționament
Creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent		
Medicamente utilizate în tratamentul gutei	Colchicină	Posibilitate de apariție a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol, la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Antimicobacteriene	Rifabutină	Utilizarea concomitentă de ritonavir (500 mg de două ori pe zi) în doză ca medicament antiretroviral și rifabutină, duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rifabutinei și la apariția riscului de reacții adverse, inclusiv uveită (vezi pct. 4.4). Recomandările privind la utilizarea ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic în asocieri cu rifabutina sunt menționate la pct. 4.5
Antipsihotice/ Neuroleptice	Lurasidonă	Creștere a concentrației plasmatice a lurasidonei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Clozapină, pimozidă	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale clozapinei și pimozidei. Astfel, crește riscul tulburărilor hematologice grave, sau a altor reacții adverse grave determinate de aceste medicamente.
	Quetiapină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale quetiapinei care pot duce la comă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu quetiapină (vezi pct. 4.5).
Derivați de ergot	Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale derivaților de ergotamină conducând la toxicitate acută de tip ergot, inclusiv spasm vascular și ischemie.
Medicamente cu efect asupra motilității GI	Cisapridă	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale cisapridei. Astfel, crește riscul aritmiilor grave determinate de acest medicament.
Medicamente care modifică concentrația lipidelor		
Inhibitori ai HMG Co-A reductazei	Lovastatină, simvastatină	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei; astfel, crește riscul de miopatie inclusiv de rabdomioliză (vezi pct. 4.5).
Inhibitor microsomal al proteinelor de transfer trigliceridic (IMPTT)	Lomitapidă	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lomitapidei (vezi pct. 4.5).

Clasa medicamentoasă	Medicament din cadrul clasei	Raționament
Creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent		
Inhibitori ai PDE5	Avanafil	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale avanafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
	Sildenafil	Contraindicat numai atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Creșterea concentrației plasmatice de sildenafil. Prin urmare, crește posibilitatea apariției reacțiilor adverse asociate cu sildenafil (care includ hipotensiune arterială și sincopă). Vezi pct. 4.4 și pct. 4.5 pentru date privind administrarea concomitentă a sildenafil la pacienți cu tulburări ale erecției.
	Vardenafil	Creșteri ale concentrației plasmatice ale vardenafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Sedative/hipnotice	Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam forma de administrare orală și triazolam	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam forma de administrare orală și triazolam. Astfel, crește riscul sedării accentuate și al apariției depresiei respiratorii determinate de aceste medicamente (pentru precauții în cazul administrării formei injectabile de midazolam, vezi pct. 4.5).
Scăderea concentrațiilor plasmatice ale ritonavir		
Preparate pe bază de plante medicinale	Sunătoare	Preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) din cauza riscului scăderii concentrațiilor plasmatice și reducerii eficacității clinice ale ritonavir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ritonavir nu vindecă infecția cu HIV-1 sau SIDA. Pacienții care utilizează ritonavir sau oricare alt tratament antiretroviral pot continua să dezvolte infecții oportuniste sau alte complicații asociate infecției cu HIV-1.

Atunci când ritonavir se utilizează ca potențator farmacocinetic în asociere cu alți IP, trebuie luate în considerare detaliile complete privind atenționările și precauțiile importante pentru un anumit IP, prin urmare trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului al IP specific.

Doza de ritonavir folosită ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.

Pacienți cu diaree cronică sau cu malabsorbție

În cazul apariției diareei, se recomandă monitorizare suplimentară. Frecvența relativ crescută a apariției diareei în timpul tratamentului cu ritonavir poate compromite absorbția și eficacitatea ritonavir sau a altor medicamente similare (din cauza scăderii complianței). Vărsăturile grave persistente și/sau diareea asociate cu utilizarea ritonavir pot compromite, de asemenea, funcția renală. La pacienții cu insuficiență renală se recomandă să se monitorizeze funcția renală.

Hemofilie

La pacienții cu hemofilie de tip A sau B tratați cu inhibitori de protează s-a raportat accentuarea sângerărilor, inclusiv hematoame spontane cutanate și hemartroze. La unii pacienți s-a administrat

factor VIII suplimentar. În mai mult de jumătate din cazurile raportate, tratamentul cu inhibitori de protează s-a continuat sau a fost reintrodus dacă a fost întrerupt. S-a evocat o relație de cauzalitate deși mecanismul prin care acționează nu a fost elucidat.

De aceea, pacienții cu hemofilie trebuie atenționați privind posibilitatea accentuării sângerărilor.

Greutatea și parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate să apară o creștere a greutății și a valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei. Într-o anumită măsură, astfel de modificări pot fi în legătură cu controlul bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, pentru creșterea lipidelor există dovezi că aceasta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea în greutate nu există dovezi foarte clare ca fiind în legătură cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidelor sanguine și a glicemiei, se face trimitere la ghidurile privind tratamentul HIV disponibile. Tulburările metabolismului lipidic trebuie tratate prin măsuri clinice adecvate.

Pancreatită

Dacă simptomele clinice (greață, vărsături, durere abdominală) sau modificări ale valorilor parametrilor de laborator (cum este creșterea valorilor lipazei și amilazei plasmaticice) sugerează apariția pancreatitei, acest diagnostic trebuie luat în considerare. Pacienții care prezintă aceste semne sau simptome trebuie evaluați, iar dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu ritonavir (vezi pct. 4.8).

Sindrom inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC) poate să apară o reacție inflamatorie față de germenii patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și aceasta poate determina modificări grave ale stării clinice sau agravarea simptomatologiei. În mod specific, aceste reacții s-au observat în primele săptămâni sau luni de la inițierea tratamentului TARC. Exemple relevante sunt retinită cu citomegalovirus, infecții generalizate sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și trebuie instituit tratament atunci când este necesar.

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) care apar în cadrul reconstrucției imune; cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

Boli hepatice

Ritonavir nu trebuie administrat pacienților cu boli hepatice decompensate (vezi pct. 4.2). Pacienții cu hepatită cronică B sau C cărora li se administrează un tratament concomitent antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial amenințătoare de viață. În cazul unui tratament antiretroviral concomitent cu cel pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți informațiile relevante privind aceste medicamente.

La pacienții cu disfuncții hepatice pre-existente, inclusiv hepatită cronică activă, disfuncțiile hepatice sunt mai frecvente în timpul tratamentului antiretroviral combinat, aceștia necesitând monitorizare în conformitate cu standardele clinice. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului în momentul în care este evidentă agravarea bolii hepatice.

Boli renale

Deoarece clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, nu se așteaptă o scădere a clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală (vezi și pct. 4.2).

În practica clinică, s-au raportat insuficiență renală, alterare a funcției renale, creștere a creatininei, hipofosfatemie și tubulopatie proximală (inclusiv sindrom Fanconi) în cazul utilizării tenofovir disoproxilului fumarat (FD) (vezi pct. 4.8).

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (inclusiv utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de

osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la tratament combinat antiretroviral (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Prelungirea intervalului PR

La unii subiecți sănătoși, s-a pus în evidență că ritonavir poate determina prelungirea redusă, asimptomatică, a intervalului PR. S-au raportat cazuri rare de bloc atrioventricular de grad 2 sau 3 la pacienții care au primit ritonavir și aveau boli cardiace structurale și tulburări de conducere pre-existente sau la pacienții care utilizau medicamente care determină prelungirea intervalului PR (cum sunt verapamil sau atazanavir). La acești pacienți, ritonavir trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 5.1).

Interacțiuni cu alte medicamente

Ritonavir ca medicament antiretroviral

Următoarele atenționări și precauții trebuie luate în considerare atunci când ritonavir se utilizează ca antiretroviral. Nu se poate considera că următoarele precauții și atenționări sunt valabile atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic în doze de 100 mg și 200 mg. Atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic, trebuie luate în considerare detaliile complete privind precauțiile și atenționările importante pentru un anumit IP, de aceea trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.4, pentru IP specific pentru a stabili dacă informațiile de mai jos sunt aplicabile.

Inhibitori ai PDE5

La pacienții la care se administrează ritonavir trebuie făcută cu deosebită prudență prescrierea de sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul tulburărilor de erecție. Se așteaptă ca administrarea concomitentă a ritonavir cu aceste medicamente să conducă la creșterea substanțială a concentrațiilor lor plasmatică și la apariția reacțiilor adverse asociate cum sunt hipotensiune arterială și erecție prelungită (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată utilizarea concomitentă de sildenafil cu ritonavir la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei, simvastatină și lovastatină, sunt dependenți în mare măsură de CYP3A pentru metabolizare, astfel nu se recomandă utilizarea ritonavir concomitent cu simvastatină sau lovastatină din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv rhabdomioliză. Sunt necesare precauții și trebuie luată în considerare reducerea dozei, atunci când ritonavir se utilizează concomitent cu atorvastatină care este metabolizată într-o mai mică măsură de CYP3A4. Deși eliminarea rosuvastatinei nu este influențată de CYP3A, a fost raportată creșterea expunerii la rosuvastatină în cazul administrării concomitente de ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni nu este clar, dar poate fi rezultatul inhibării transportorului. Atunci când se utilizează împreună cu doza de ritonavir ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral, trebuie administrate cele mai mici doze de atorvastatină sau rosuvastatină. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A și nu se așteaptă interacțiuni atunci când se utilizează împreună cu ritonavir. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor al HMG-CoA reductazei, se recomandă pravastatină sau fluvastatină (vezi pct. 4.5).

Colchicină

La pacienții tratați cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A, cum este ritonavir, au fost raportate interacțiuni care au pus viața în pericol și au avut efect letal (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Digoxină

Sunt necesare precauții speciale atunci când se prescrie ritonavir la pacienții care utilizează digoxină deoarece se așteaptă ca administrarea concomitentă a ritonavir cu digoxină să crească concentrațiile plasmatică ale digoxinei. Concentrațiile crescute ale digoxinei pot descrește în timp (vezi pct. 4.5).

În cazul în care se inițiază tratament cu ritonavir pacienților care sunt în tratament cu digoxină, doza de digoxină trebuie înjumătățită față de doza recomandată, iar pacienții trebuie urmăriți mai atent decât

în mod obișnuit, timp de câteva săptămâni după instituirea administrării concomitente a ritonavir cu digoxină.

În cazul pacienților care utilizau ritonavir în momentul inițierii tratamentului cu digoxină, digoxina trebuie introdusă treptat. Concentrațiile plasmatice de digoxină trebuie monitorizate mai atent în acest timp, cu ajustarea dozei atât cât este necesar luându-se în considerare datele clinice, electrocardiografice și concentrațiile plasmatice ale digoxinei.

Etinilestradiol

Se recomandă utilizarea metodelor contraceptive de barieră sau a altor metode contraceptive nehormonale atunci când se utilizează ritonavir în doze terapeutice sau mai mici, deoarece ritonavir reduce probabil efectul acestor medicamente și schimbă profilul sângerărilor uterine în cazul în care se administrează concomitent cu estradiol prezent în medicamentele contraceptive.

Glucocorticoizi

Administrarea concomitentă a ritonavir cu fluticazonă sau cu alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4 nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenalei (vezi pct. 4.5).

Trazodonă

Atunci când se prescrie ritonavir la pacienții care utilizează trazodonă, se recomandă prudență deosebită. Trazodona este un substrat pentru CYP3A4 și se așteaptă ca administrarea concomitentă cu ritonavir să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de trazodonă. Într-un studiu clinic privind interacțiunea medicamentoasă la voluntari sănătoși în care s-a folosit o doză unică, s-au observat reacții adverse precum greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă (vezi pct. 4.5).

Rivaroxaban

Din cauza riscului crescut de sângerare, nu se recomandă utilizarea ritonavirului la pacienții care primesc rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Riociguat

Din cauza riscului potențial de creștere a expunerii la riociguat nu se recomandă utilizarea concomitentă cu ritonavir (vezi pct. 4.5).

Vorapaxar

Din cauza riscului potențial de creștere a expunerii la vorapaxar nu se recomandă utilizarea concomitentă cu ritonavir (vezi pct. 4.5).

Bedaquilină

Inhibitorii puternici ai CYP3A4, așa cum sunt inhibitorii de protează, pot să crească expunerea la bedaquilină ceea ce ar putea să crească riscul reacțiilor adverse ale bedaquilinei. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Delamanid

Administrarea concomitentă a delamanid cu un inhibitor puternic al CYP3A (ritonavir) poate să crească ușor expunerea la metabolitul delamanidului, care a fost asociat cu prelungirea intervalului QT. Prin urmare, în cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe tot parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Profilurile de interacțiune ale inhibitorilor de protează HIV administrați concomitent cu ritonavir în doze mici sunt dependente de inhibitorul de protează respectiv.

Pentru descrierea mecanismelor și a mecanismelor potențiale care contribuie la profilurile de interacțiune ale inhibitorilor de protează, vezi pct. 4.5. Vă rugăm să citiți și Rezumatul caracteristicilor produsului al inhibitorului de protează potențat respectiv.

Saquinavir

Nu trebuie utilizat ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi. S-a pus în evidență că utilizarea unor doze mai mari de ritonavir s-a asociat cu creșterea incidenței reacțiilor adverse. Administrarea concomitentă a saquinavirului cu ritonavir a condus la reacții adverse severe, în principal cetoacidoză diabetică și disfuncții hepatice, în special la pacienții cu afecțiuni hepatice pre-existente.

Saquinavir/ritonavir nu trebuie administrate concomitent cu rifampicină din cauza riscului apariției hepatotoxicității severe (manifestată prin creșterea nivelurilor serice ale transaminazelor hepatice) în cazul în care aceste trei medicamente se administrează concomitent (vezi pct. 4.5).

Tipranavir

Administrarea concomitentă a tipranavir cu ritonavir în doză de 200 mg s-a asociat cu raportarea unor cazuri de hepatită și de decompensare hepatică inclusiv unele cu evoluție letală. La pacienții cu hepatită cronică B sau cu hepatită C este necesară atenție suplimentară deoarece acești pacienți au un risc crescut de apariție a hepatotoxicității.

Nu trebuie utilizat ritonavir în doză mai mică de 200 mg de două ori pe zi deoarece poate modifica eficacitatea tratamentului concomitent.

Fosamprenavir

Administrarea concomitentă de fosamprenavir cu ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi nu s-a evaluat clinic. Nu se recomandă utilizarea unor doze mai mari de ritonavir deoarece poate altera profilul de siguranță al tratamentului concomitent.

Atazanavir

Nu s-a evaluat clinic administrarea concomitentă de atazanavir cu ritonavir în doze mai mari de 100 mg o dată pe zi. Nu se recomandă utilizarea unor doze mai mari de ritonavir deoarece poate modifica profilul de siguranță al atazanavir (efecte cardiace, hiperbilirubinemie). Trebuie luată în considerare creșterea dozei de ritonavir la 200 mg o dată pe zi numai atunci când atazanavir și ritonavir se administrează concomitent cu efavirenz. În acest caz, este obligatorie monitorizarea clinică atentă. Pentru informații suplimentare, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru atazanavir.

Excipienți

Acest medicament conține 87,75 mg de sodiu pe comprimat, echivalent cu 4,4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Doza maximă zilnică a acestui produs este echivalentă cu 53% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS.

Ritonavirul este considerat ca având o concentrație ridicată de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în special pentru cei care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ritonavir ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral

Ritonavir are o afinitate mare pentru câteva izoenzime ale citocromului P450 (CYP) și poate inhiba oxidarea în următorul grad de mărime: CYP3A4 >CYP2D6. Administrarea concomitentă de ritonavir și medicamente metabolizate în principal de către CYP3A, poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche ale celorlalte medicamente, determinând creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și a frecvenței reacțiilor adverse ale acestora. Pentru medicamentele selectate (de exemplu alprazolam) efectele inhibitorii ale ritonavir asupra CYP3A4 pot să scadă în timp. Ritonavir are și o afinitate crescută pentru glicoproteina P și poate inhiba acest transportor. Efectul inhibitor al ritonavir (cu sau fără alți inhibitori de protează) asupra activității gp-P poate să scadă în timp (de exemplu digoxină și fexofenadină—vezi tabelul de mai jos “Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale”). Ritonavir poate induce glucuronoconjugarea și oxidarea prin CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și prin CYP2C19 și astfel crește biotransformarea unor medicamente metabolizate pe aceste căi și poate să scadă expunerea sistemică la aceste medicamente al căror efect terapeutic poate să scadă sau poate să dureze un timp mai scurt.

Informații importante privind interacțiunile medicamentoase atunci când ritonavir se administrează ca potențator farmacocinetic se găsesc și în Rezumatul caracteristicilor produsului al inhibitorului de protează administrat concomitent.

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatiche ale ritonavir

Utilizarea concomitentă de ritonavir cu preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate să scadă concentrațiile plasmatiche ale ritonavir. Acest lucru se întâmplă din cauza inducției enzimelor de metabolizare a medicamentului de către sunătoare. Preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie administrate în asociere cu ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja preparate care conțin sunătoare, trebuie să oprească administrarea acestora și se verifică pe cât este posibil, încărcătura virală. Concentrațiile plasmatiche ale ritonavir pot crește după oprirea administrării preparatelor care conțin sunătoare. Poate fi necesară ajustarea dozei de ritonavir. Efectul indus poate persista timp de cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3).

Concentrațiile plasmatiche ale ritonavir pot fi influențate de anumite medicamente administrate concomitent (de exemplu delavirdină, efavirenz, fenitoină și rifampicină). Aceste interacțiuni sunt menționate în tabelul privind interacțiunile medicamentoase de mai jos.

Medicamente ale căror concentrații plasmatiche sunt influențate de utilizarea ritonavir

Interacțiunile dintre ritonavir și inhibitorii de protează, medicamente antiretrovirale altele decât inhibitorii de protează și medicamentele non-antiretrovirale sunt enumerate în tabelul de mai jos. Nu se așteaptă ca datele din tabel să fie complete sau cuprinzătoare. Trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Tabelul 3. Interacțiuni medicamentoase–Ritonavir în asociere cu inhibitori de protează

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de Ritonavir (mg)	Medicamentul studiat	ASC	C _{min}
Amprenavir	600 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Amprenavir ²	↑ 64%	↑ 5 ori
<p>Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale amprenavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Studiile clinice au confirmat siguranța și eficacitatea amprenavir în doză de 600 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi. Ritonavir soluție orală nu trebuie administrat concomitent cu amprenavir soluție orală la copii din cauza riscului toxicității excipienților din cele două medicamente. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să citească Rezumatul caracteristicilor produsului pentru amprenavir.</p>					
Atazanavir	300 la interval de 24 ore	100 la interval de 24 ore	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11 ori
<p>Atazanavir¹ ↑ 2 ori ↑ 3-7 ori</p> <p>Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale atazanavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Studiile clinice au confirmat siguranța și eficacitatea atazanavir în doză de 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi la pacienții tratați anterior. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să citească Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atazanavir.</p>					
Darunavir	600 în doză unică	100 la interval de 12 ore	Darunavir	↑ 14 ori	
<p>Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale darunavir ca rezultat al inhibării CYP3A. Darunavir trebuie administrat concomitent cu ritonavir pentru a se asigura efectul terapeutic. Nu s-a studiat administrarea de două ori pe zi a unei doze mai mari de 100 mg de ritonavir concomitent cu darunavir. Pentru informații suplimentare, trebuie să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir.</p>					
Fosamprenavir	700 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Amprenavir	↑ 2,4 ori	↑ 11 ori
<p>Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale amprenavir (din fosamprenavir) ca rezultat al inhibării CYP3A4. Fosamprenavir trebuie administrat cu ritonavir pentru a se asigura efectul terapeutic. Studiile clinice au confirmat siguranța și eficacitatea fosamprenavirului în doză de 700 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi. Nu s-a studiat ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi în asociere cu fosamprenavir. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fosamprenavir.</p>					
Indinavir	800 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Indinavir ³	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
			Indinavir ³	↔	↑ 4 ori
<p>Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale indinavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Nu s-a stabilit doza adecvată pentru această asociere, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Un beneficiu minim al ritonavir ca potențator farmacocinetic este atins la o doză mai mare de 100 mg de două ori pe zi. În cazul administrării concomitente a ritonavir (100 mg de două ori pe zi) cu indinavir (800 mg de două ori pe zi) se recomandă prudență deosebită din cauza creșterii riscului de nefrolitiază.</p>					
<p>Ritonavir ↔ ↔</p>					

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de Ritonavir (mg)	Medicamentul studiat	ASC	C _{min}
Nelfinavir	1250 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Nelfinavir	↑ 20 până la 39%	ND
	750, doză unică	500 la interval de 12 ore	Nelfinavir	↑ 152%	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale nelfinavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Nu s-a stabilit doza adecvată pentru această asocieră, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Un beneficiu minim al ritonavir ca potențator farmacocinetic este atins la o doză mai mare de 100 mg de două ori pe zi.					
Saquinavir	1000 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Saquinavir ⁴	↑ 15 ori	↑ 5 ori
			Ritonavir	↔	↔
	400 la interval de 12 ore	400 la interval de 12 ore	Saquinavir ⁴	↑ 17 ori	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale saquinavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Saquinavir nu trebuie administrat în asocieră cu ritonavir. Ritonavir 100 mg de două ori pe zi în asocieră cu saquinavir 1000 mg de două ori pe zi determină expunere sistemică la saquinavir peste 24 ore, similară sau mai mare decât aceea atinsă de saquinavir 1200 mg de trei ori pe zi fără ritonavir.					
Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși în care s-a investigat interacțiunea între rifampicină 600 mg o dată pe zi și saquinavir 1000 mg cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, s-a evidențiat toxicitate severă a celulelor hepatice cu creșterea nivelurilor serice ale transaminazelor până la > 20 ori față de limita superioară a valorii normale, după 1 până la 5 zile după administrarea concomitentă. Saquinavir/ritonavir nu trebuie administrate concomitent cu rifampicina din cauza apariției riscului hepatotoxicității severe.					
Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru saquinavir.					
Tipranavir	500 la interval de 12 ore	200 la interval de 12 ore	Tipranavir	↑ 11 ori	↑ 29 ori
			Ritonavir	↓ 40%	ND
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale tipranavir ca rezultat al inhibării CYP3A. Tipranavir trebuie administrat cu doze mici de ritonavir pentru a se asigura efectul terapeutic. Ritonavir în doze mai mici de 200 mg de două ori pe zi nu trebuie utilizat în asocieră cu tipranavir deoarece poate schimba eficacitatea tratamentului combinat. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tipranavir.					

ND: Nedeterminat.

¹ Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu atazanavir 400 mg o dată pe zi în monoterapie.

² Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu amprenavir 1200 mg de două ori pe zi în monoterapie.

³ Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu indinavir 800 mg de trei ori pe zi în monoterapie.

⁴ Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu saquinavir 600 mg de trei ori pe zi în monoterapie.

Tabelul 4. Interacțiuni medicamentoase – Ritonavir în asociere cu antiretrovirale, altele decât inhibitorii de protează

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de Ritonavir (mg)	Medicamentul studiat	ASC	C _{min}
Didanozină	200 la interval de 12 ore	600 la interval de 12 ore, după 2 ore	Didanozină	↓ 13%	↔
Deoarece ritonavir se recomandă să se administreze în asociere cu alimente și didanozina trebuie administrată a jeun, dozele trebuie administrate la interval de 2,5 ore una de cealaltă. Nu este necesară modificarea dozelor.					
Delavirdină	400 la interval de 8 ore	600 la interval de 12 ore	Delavirdină ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
Pe baza comparării datelor din trecut, farmacocinetica delavirdinei nu pare să fie afectată de ritonavir. Când ritonavir se utilizează în asociere cu delavirdină, se poate lua în considerare reducerea dozelor de ritonavir.					
Efavirenz	600 la interval de 24 ore	500 la interval de 12 ore	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
S-a observat o frecvență mai mare a reacțiilor adverse (de exemplu vertij, greață, paretezii) și a testelor de laborator modificate (creșterea enzimelor hepatice) atunci când efavirenz s-a administrat concomitent cu ritonavir în doză ca medicament antiretroviral.					
Maraviroc	100 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale maraviroc ca rezultat al inhibării CYP3A. Maraviroc poate fi utilizat împreună cu ritonavir pentru a crește expunerea la maraviroc. Pentru informații suplimentare, trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru maraviroc.					
Nevirapină	200 la interval de 12ore	600 la interval de 12ore	Nevirapină	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Administrarea concomitentă a ritonavir în asociere cu nevirapină nu duce la modificări importante clinic ale farmacocineticii atât a nevirapinei cât și a ritonavir.					
Raltegravir	400 doză unică	100 la interval de 12 ore	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Administrarea concomitentă de ritonavir și raltegravir are ca rezultat o scădere minoră a concentrației de raltegravir.					
Zidovudină	200 la interval de 8 ore	300 la interval de 6ore	Zidovudină	↓ 25%	ND
Ritonavir poate induce glucuronidarea zidovudinei, rezultând scăderea ușoară a concentrațiilor plasmatice ale zidovudinei. Nu este necesară modificarea dozei.					

ND: Nedeterminat

¹. Bazat pe comparația a două grupuri paralele.

Tabelul 5. Efectele ritonavirului asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antagoniști ai receptorilor alfa₁ adrenergici				
Alfuzosin	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale alfuzosin și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Derivați de amfetamină				
Amfetamină	Doza de ritonavir ca antiretroviral probabil inhibă CYP2D6 și ca efect se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de amfetamină și a derivaților săi. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir în doze antiretrovirale (vezi pct. 4.4).			
Analgezice				
Buprenorfină	16 la interval de 24 ore	100 la interval de 12 ore	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfină			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliți glucuronoconjugați			↔	↔
	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale buprenorfinei și ale metabolitului activ nu determină modificări farmacodinamice semnificative clinic la populația de pacienți cu toleranță la opioizi. De aceea, atunci când se administrează concomitent, nu este necesară ajustarea dozei de buprenorfină sau de ritonavir. Atunci când ritonavir se administrează concomitent cu un alt inhibitor de protează și cu buprenorfină, trebuie să citiți RCP-ul inhibitorului de protează administrat concomitent pentru informații privind dozajul specific al medicamentului.			
Petidină, propoxifenă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale norpetidinei și propoxifenei și, de aceea, este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Fentanil	Doza de ritonavir ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral scade CYP3A4 și ca rezultat se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de fentanil. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse (inclusiv deprimare respiratorie) atunci când fentanil se administrează concomitent cu ritonavir.			
Metadonă ¹	5, doză unică	500 la interval de 12ore	↓ 36%	↓ 38%
	Creșterea dozei de metadonă poate fi necesară atunci când se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic din cauza inducției glucuronidării. Trebuie avute în vedere ajustări ale dozelor bazată pe răspunsul clinic al pacienților la tratamentul cu metadonă.			
Morfină	Concentrațiile plasmatice ale morfinei pot să scadă din cauza inducției glucuronidării de către ritonavir administrat concomitent în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.			
Antianginos				
Ranolazină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile ranolazinei. Este contraindicată administrarea concomitentă cu ranolazină (vezi pct. 4.3).			

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antiaritmice				
Amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecainidă, propafenonă, chinidină	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale amiodaronei, bepridilului, dronedaronei, encainidei, flecainidei, propafenonei și chinidinei și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Digoxină	0,5 doză unică i.v.	300 la interval de 12ore, 3 zile	↑ 86%	ND
	0,4 doză unică orală	200 la interval de 12ore, 13 zile	↑ 22%	↔
Această interacțiune poate avea loc din cauza modificării efluxului de digoxină mediat de glicoproteina P de către ritonavir în doză ca antriretroviral sau ca potențator farmacocinetic. Creșterea concentrațiilor plasmatice de digoxină observate la pacienții care utilizează ritonavir poate să scadă în timp prin creșterea inducției (vezi pct. 4.4).				
Antiastmatic				
Teofilină ¹	3 mg/kg la interval de 8 ore	500 la interval de 12ore	↓ 43%	↓ 32%
Poate fi necesară creșterea dozei de teofilină atunci când se administrează concomitent cu ritonavir din cauza inducției CYP1A2.				
Medicamente antineoplazice și inhibitori ai kinazei				
Afatinib	20 mg, doză unică	200 la interval de 12 ore/1 oră înainte	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, doză unică	200 la interval de 12 ore/ administrat concomitent	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, doză unică	200 la interval de 12 ore/6 ore după	↑ 11%	↑ 5%
Concentrațiile serice pot să crească din cauza Proteinelor Rezistente la Cancerul de Sân (PRCS) și a inhibării puternice a P-gp de către ritonavir. Amploarea creșterii a ASC și C _{max} depinde de momentul administrării ritonavirului. Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent afatinib și ritonavir (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru afatinib). Monitorizați reacțiile adverse în legătură cu afatinib.				
Abemaciclib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.			
Trebuie evitată administrarea concomitentă de abemaciclib și Norvir. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru abemaciclib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu abemaciclib.				
Apalutamidă	Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate determina scăderea expunerii pentru ritonavir și pierderea potențială a răspunsului virologic. În plus, pot să crească concentrațiile serice atunci când se administrează concomitent cu ritonavir, având ca rezultat posibile evenimente adverse grave, inclusiv convulsii.			
Nu se recomandă utilizarea concomitentă de ritonavir cu apalutamidă.				

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C_{max} a medicamentului administrat concomitent
Ceritinib			Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către ritonavir. Este necesară precauție atunci când se administrează concomitent ceritinib și ritonavir. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ceritinib pentru recomandări privind doza. Monitorizați reacțiile adverse în legătură cu ceritinib.	
Dasatinib, nilotinib, vincristină, vinblastină			Atunci când sunt administrate concomitent cu ritonavir concentrațiile plasmatice ale acestora pot crește, având ca efect o posibilă creștere a reacțiilor adverse.	
Encorafenib			Concentrațiile serice pot să crească atunci când se administrează concomitent cu ritonavir, ceea ce poate crește riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse grave, cum este prelungirea intervalului QT. Trebuie evitată administrarea concomitentă de encorafenib și ritonavir. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și ritonavir trebuie utilizat, pacienții trebuie atent monitorizați din punct de vedere al siguranței.	
Fostamatinib			Administrarea concomitentă de fostamatinib și ritonavir poate crește expunerea la metabolitul R406 al fostamatinibului, ceea ce poate duce la evenimente adverse asociate dozei, cum ar fi hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune arterială sau diaree. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fostamatinib pentru recomandări privind reducerea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente.	
Ibrutinib			Concentrațiile serice de ibrutinib pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de toxicitate inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibrutinib și ritonavir. În cazul în care se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie să se utilizeze ritonavir, se scade doza de ibrutinib la 140 mg și se monitorizează atent pacientul pentru toxicitate.	
Neratinib			Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir. Este contraindicată utilizarea concomitentă de neratinib și Kaletra din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol, inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).	
Venetoclax			Pot să crească concentrațiile serice din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pentru pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și se află în perioada în care iau o doză stabilă de venetoclax, atunci când se utilizează un inhibitor puternic al CYP3A se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75 % (pentru instrucțiuni privind doza, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax).	
Anticoagulante				
Dabigatran etexilat Edoxaban			Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării gp-P de către ritonavir. Când ritonavir este administrat concomitent cu anticoagulante orale directe (AOD) monitorizarea clinică și/sau reducerea dozei de AOD trebuie luată în considerare, atunci când un AOD este transportat de gp-P, dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv dabigatran etexilat și edoxaban.	

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Rivaroxaban	10 doză unică	600 la interval de 12 ore	↑ 153%	↑ 55%
Vorapaxar	<p>Inhibarea CYP3A și gp-P duce la creșterea concentrațiilor plasmatice și a efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban, care pot determina creșterea riscului de sângerare. Prin urmare, utilizarea de ritonavir nu este recomandată la pacienții tratați cu rivaroxaban.</p> <p>Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir. Trebuie evitată administrarea concomitentă de vorapaxar și ritonavir (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vorapaxar).</p>			
Warfarină Warfarină S Warfarină R	5, doză unică	400 la interval de 12ore		<p>↑ 9% ↓ 9%</p> <p>↓ 33% ↔</p>
<p>Inducția CYP1A2 și CYP2C9 duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale warfarinei R în timp ce se menționează un efect farmacocinetic redus pentru warfarina S atunci când se administrează concomitent cu ritonavir. Scăderea concentrațiilor plasmatice de warfarină R poate conduce la scăderea efectului anticoagulant, de aceea se recomandă să se monitorizeze parametrii coagulării atunci când warfarina se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.</p>				
Anticonvulsivante				
Carbamazepină	<p>Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca rezultat se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice de carbamazepină. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când carbamazepina se administrează concomitent cu ritonavir.</p>			
Divalproex, lamotrigină, fenitoină	<p>Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral induce oxidarea și glucuronidarea prin CYP2C9 și ca rezultat se așteaptă scăderea concentrațiilor plasmatice ale anticonvulsivantelor. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice sau a efectelor terapeutice atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir. Fenitoina poate să scadă concentrațiile plasmatice ale ritonavir.</p>			
Antidepresive				
Amitriptilină, fluoxetină, imipramină, nortriptilină, paroxetină, sertralină	<p>Ritonavir, în doză ca antiretroviral, probabil inhibă CYP2D6 și ca rezultat se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale imipraminei, amitriptilinei, nortriptilinei, fluoxetinei, paroxetinei sau sertralinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir în doze antiretrovirale (vezi pct. 4.4).</p>			
Desipramină	100 doză unică orală	500 la interval de 12 ore	↑ 145%	↑ 22%
<p>ASC și C_{max} ale metabolitului 2-hidroxi au fost scăzute cu 15 și respectiv 67%. Reducerea dozei de desipramină se recomandă atunci când se administrează cu ritonavir în doză ca antiretroviral.</p>				

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Trazodonă	50, în doză unică	200 la interval de 12ore	↑ 2,4 ori	↑ 34%
O creștere a incidenței reacțiilor adverse legate de trazodonă s-a menționat atunci când s-a administrat concomitent cu ritonavir în doze ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic. Dacă trazodona se administrează concomitent cu ritonavir, această administrare trebuie făcută cu prudență, începând cu administrarea trazodonei în dozele cele mai mici și monitorizarea răspunsului clinic și a tolerabilității.				

Medicamente utilizate în tratamentul gutei

Colchicină	Se anticipează creșterea concentrației de colchicină atunci când se utilizează concomitent cu ritonavir. La pacienții tratați cu colchicină și ritonavir (inhibarea CYP3A4 și gp-P) cu insuficiență renală și/sau hepatică au fost raportate interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal (vezi pct. 4.3 și 4.4). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru colchicină.			
------------	--	--	--	--

Antihistaminice

Astemizol, terfenadină	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale astemizolului și terfenadinei și de aceea, este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Fexofenadină	Ritonavir poate modifica eliminarea fexofenadinei mediată de glicoproteina P atunci când se folosește doza ca antriretroviral sau ca potențator farmacocinetic rezultând creșterea concentrațiilor plasmatice defexofenadină. Creșterea concentrațiilor plasmatice de fexofenadină pot să scadă în timp prin creșterea inducției.			
Loratadină	Ritonavir în doză ca antriretroviral sau ca potențator farmacocinetic inhibă CYP3A și ca rezultat se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice de loratadină. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a evenimentelor adverse atunci când loratadina se administrează concomitent cu ritonavir.			

Antiinfecțioase

Acid fusidic	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale acidului fusidic și ale ritonavir și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Rifabutină ¹	150 zilnic	500 la interval de 12 ore	↑ 4 ori	↑ 2,5 ori
Metabolitul rifabutinei 25- <i>O</i> -desacetil			↑ 38 ori	↑ 16 ori
Din cauza creșterii mari a ASC a rifabutinei, administrarea concomitentă a rifabutinei cu ritonavir în doză ca antiretroviral este contraindicată (vezi pct.4.3). Reducerea dozei de rifabutină la 150 mg de 3 ori pe săptămână poate fi indicată pentru anumiți IP atunci când se administrează concomitent cu ritonavir ca potențator farmacocinetic. Pentru recomandări specifice trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului inhibitorului de protează administrat concomitent. Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind tratamentul corespunzător al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV.				
Rifampicină	Cu toate că rifampicina poate avea efect inductor asupra metabolizării ritonavir, date insuficiente arată că atunci când se administrează concomitent doze mari de ritonavir (600 mg de două ori pe zi) cu rifampicină, efectul inductor suplimentar al rifampicinei (alături de cel propriu ritonavir) este mic și, în tratamentul cu doze mari de ritonavir, nu determină efecte relevante clinic asupra concentrațiilor ritonavir. Nu este cunoscut efectul ritonavir asupra rifampicinei.			

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C_{max} a medicamentului administrat concomitent
Voriconazol	200 la interval de 12 ore	400 la interval de 12 ore	↓ 82%	↓ 66%
	200 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	↓ 39%	↓ 24%
	Utilizarea concomitentă a ritonavir în doză ca antiretroviral cu voriconazol este contraindicată din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice ale voriconazol (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a voriconazol cu ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic trebuie evitată, cel puțin până când evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazol.			
Atovaquonă	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral induce glucuronidarea și ca efect se așteaptă să scadă concentrațiile plasmatice ale atovaquonei. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice și a efectelor terapeutice atunci când atovaquone se administrează concomitent cu ritonavir.			
Bedaquiline	Nu este disponibil niciun studiu privind interacțiunea doar cu ritonavir. Într-un studiu privind interacțiunea dintre bedaquilină doză unică și lopinavir/ritonavir doze multiple, ASC a bedaquilinei a crescut cu 22%. Această creștere se datorează probabil ritonavirului și se poate observa un efect mai pronunțat în timpul administrării concomitente pe termen lung. Din cauza riscului de reacții adverse determinate de bedaquilină, trebuie evitată administrarea concomitentă. În cazul în care beneficiile tratamentului depășesc riscurile, administrarea concomitentă de bedaquilină cu ritonavir trebuie făcută cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).			
Claritromicină	500 la interval de 12 ore	200 la interval de 8 ore	↑ 77%	↑ 31%
Metabolitul 14-OH claritromicină			↓ 100%	↓ 99%
	Din cauza indicelui terapeutic mare a claritromicinei nu este necesară reducerea dozei la pacienții cu funcție renală normală. Dozele de claritromicină mai mari de 1 g pe zi nu trebuie administrate concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic. La pacienții cu insuficiență renală, trebuie luată în considerare o scădere a dozei de claritromicină: la pacienții cu un clearance al creatininei de 30 până la 60 ml/min trebuie redusă doza cu 50%, la pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min trebuie redusă doza cu 75%.			
Delamanid	Nu este disponibil niciun studiu privind interacțiunea doar pentru ritonavir. Într-un studiu la voluntari sănătoși privind interacțiunea medicamentoasă cu delamanid 100 mg de două ori pe zi și lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi timp de 14 zile, expunerea la delamanid și la metabolitul delamanidului, DM-6705, a fost ușor crescută. Din cauza riscului de prelungire a intervalului QT asociată cu DM-6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).			

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C_{max} a medicamentului administrat concomitent
Eritromicină, itraconazol	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să scadă concentrațiile plasmatice ale eritromicinei și ale itraconazol. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când eritromicina sau itraconazol se administrează concomitent cu ritonavir.			
Ketoconazol	200 zilnic	500 la interval de 12 ore	↑ 3,4 ori	↑ 55%
Ritonavir inhibă metabolizarea ketoconazolului mediată de CYP3A. Din cauza creșterii incidenței reacțiilor adverse gastrointestinale și hepatice trebuie luată în considerare reducerea dozei de ketoconazol atunci când se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.				
Sulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160, în doză unică	500 la interval de 12ore	↓ 20% /↑ 20%	↔
Nu este necesară modificarea dozei de sulfametoxazol/trimetoprim. În timpul administrării concomitente cu ritonavir.				

Antipsihotice/Neuroleptice

Clozapină, pimozidă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale clozapinei sau pimozidei și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Haloperidol, risperidonă, tioridazină	Ritonavir în doză ca antiretroviral probabil inhibă CYP2D6 și ca efect se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale haloperidolului, risperidonei și tioridazinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir în doze antiretrovirale.			
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de lurasidonă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3).			
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de quetiapină. Este contraindicată administrarea concomitentă de ritonavir și quetiapină, deoarece pot crește efectele toxice ale quetiapinei (vezi pct. 4.3).			

Antagoniști β_2 (cu acțiune prelungită)

Salmeterol	Ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință este de așteptat creșterea accentuată a concentrației plasmatice de salmeterol. De aceea nu se recomandă utilizarea concomitentă a celor două medicamente.			
------------	---	--	--	--

Antagoniști ai canalelor de calciu

Amlodipină, diltiazem, nifedipină	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale antagoniștilor canalelor de calciu. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir.			
-----------------------------------	---	--	--	--

Antagoniști ai receptorilor endotelinici

Bosentan	Administrarea concomitentă de bosentan și ritonavir poate să crească concentrația maximă la starea de echilibru (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a bosentan.			
----------	--	--	--	--

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Riociguat	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către ritonavir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și ritonavir (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat).			
Derivați de ergot				
Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale derivaților de tip ergot și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Medicamente cu efect asupra motilității GI				
Cisapridă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale cisapridei și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Antivirale cu acțiune directă asupra VHC				
Glecaprevir/ pibrentasvir	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei-P, BCRP și OATP1B de către ritonavir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Norvir din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir.			
Inhibitor de protează VHC				
Simeprevir	200 zilnic	100 la interval de 12 ore	↑ 7,2 ori	↑ 4,7 ori
	Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale simeprevir ca rezultat al inhibiției CYP3A4. Nu se recomandă administrarea concomitentă de ritonavir cu simeprevir.			
Inhibitori ai HMG Co-A reductazei				
Atorvastatină, Fluvastatină, Lovastatină, Pravastatină, Rosuvastatină, Simvastatină	Atunci când inhibitorii de HMG-CoA reductază, cum sunt lovastatină și simvastatină, a căror metabolizare este dependentă în mare măsură de CYP3A se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic se așteaptă o creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ale acestora. Deoarece creșterea concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei pot predispuce pacienții la miopatie, inclusiv la rabdomioliză, administrarea concomitentă a acestor medicamente cu ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3). Metabolizarea atorvastatinei este mai puțin dependentă de CYP3A. Deși eliminarea rosuvastatinei nu este influențată de CYP3A, a fost raportată creșterea expunerii la rosuvastatină în cazul administrării concomitente de ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni nu este cunoscut, dar poate fi rezultatul inhibării transportorului. Atunci când se utilizează în asociere cu ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral, se administrează cea mică doză posibilă de atorvastatină sau rosuvastatină. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A și nu se așteaptă interacțiuni cu ritonavir. În cazul în care este indicat tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină.			
Contraceptive hormonale				
Etinilestradiol	50 μg în doză unică	500 la interval de 12 ore	↓ 40%	↓ 32%
	Atunci când se administrează concomitent cu ritonavir în doze ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic trebuie luate în considerare metode contraceptive de barieră sau alte metode contraceptive non-hormonale din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice de etinilestradiol. Probabil ritonavir schimbă profilul sângerărilor uterine și scade eficacitatea contraceptivelor care conțin estradiol (vezi pct. 4.4).			

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C_{max} a medicamentului administrat concomitent
Imunosupresoare				
Ciclosporină, tacrolimus, everolimus	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei, ale tacrolimus sau everolimus. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir.			
Medicamente care modifică concentrația lipidelor				
Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 cresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Se așteaptă creșterea concentrațiilor de lomitapidă ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir. Utilizarea concomitentă a Norvir cu lomitapidă este contraindicată (vezi informații privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).			
Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5)				
Avanafil	50, în doză unică	600 la interval de 12 ore	↑ 13 ori	↑ 2,4 ori
Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil cu ritonavir (vezi pct. 4.3).				
Sildenafil	100, în doză unică	500 la interval de 12 ore	↑ 11 ori	↑ 4-ori
Administrarea concomitentă de sildenafil, recomandat pentru tratamentul tulburărilor de erecție, cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic, trebuie să se facă cu precauție și doza de sildenafil nu trebuie să depășească în niciun caz 25 mg în 48 ore (vezi și pct. 4.4). La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară administrarea concomitentă de sildenafil cu ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).				
Tadalafil	20, în doză unică	200 la interval de 12 ore	↑ 124% ↔	
Administrarea concomitentă de tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile, cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic trebuie făcută cu precauție cu reducerea dozei la nu mai mult de 10 mg tadalafil la fiecare 72 ore cu intensificarea monitorizării reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).				
Atunci când tadalafil se utilizează concomitent cu ritonavir la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tadalafil.				
Vardenafil	5, în doză unică	600 la interval de 12 ore	↑ 49 ori	↑ 13-ori
Este contraindicată utilizarea concomitentă de vardenafil cu ritonavir (vezi pct. 4.3).				

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Sedative/hipnotice				
Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam forma de administrare orală și injectabilă	<p>Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice de clorazepat, diazepam, estazolam și flurazepam și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p> <p>Midazolamul este metabolizat în proporție mare prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă de ritonavir poate determina o creștere mare a concentrației plasmatice a acestei benzodiazepine. Nu a fost efectuat niciun studiu privind interacțiunea medicamentoasă în cazul utilizării concomitente de ritonavir și benzodiazepine.</p> <p>Luând în considerare datele pentru alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolam se așteaptă să fie semnificativ mai mari atunci când se utilizează forma orală a acestuia. De aceea, ritonavirul nu trebuie utilizat concomitent cu forma orală a midazolam (vezi pct. 4.3), în timp ce utilizarea concomitentă de ritonavir cu midazolam forma injectabilă trebuie făcută cu prudență. Datele obținute în urma utilizării concomitente a formei injectabile de midazolam cu alți inhibitori de protează arată posibilitatea creșterii de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice a midazolam. Dacă se administrează ritonavir concomitent cu midazolam forma injectabilă, aceasta trebuie făcută în secția de terapie intensivă (ATI) sau în secții similare care asigură monitorizarea clinică și abordarea medicală corespunzătoare în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam mai ales dacă se utilizează mai mult de o singură doză.</p>			
Triazolam	0,125 în doză unică	200, 4 doze	↑ > 20 ori	↑ 87%
	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice de triazolam și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Petidină	50 în doză unică orală	500 la interval de 12 ore	↓ 62%	↓ 59%
Metabolitul norpetidină			↑ 47%	↑ 87%
	Utilizarea petidinei în asociere cu ritonavir este contraindicată din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice ale metabolitului, norpetidină, care are activitate analgezică și stimuloare a activității SNC. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale norpetidinei poate crește riscul efectelor asupra SNC (de exemplu convulsii), vezi pct. 4.3.			
Alprazolam	1, în doză unică	200 la interval de 12 ore, 2 zile 500 la interval de 12 ore, 10 zile	↑ 2,5 ori ↓ 12%	↔ ↓ 16%
	Metabolizarea alprazolam este inhibată după introducerea ritonavir. După utilizarea ritonavir timp de 10 zile, nu s-a observat niciun efect de inhibiție al ritonavir. Se impune precauție în timpul primelor zile atunci când alprazolam se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic, înainte de apariția inducției metabolizării dată de alprazolam.			
Buspironă	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă creșterea concentrațiilor plasmatice de buspironă. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când buspirona se administrează concomitent cu ritonavir.			

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de ritonavir (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Somnifere				
Zolpidem	5	200, 4 doze	↑ 28%	↑ 22%
Încetarea fumatului				
Bupropionă	150	100 la interval de 12 ore	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 la interval de 12 ore	↓ 66%	↓ 62%
<p>Bupropionă este metabolizată inițial de CYP2B6. Se așteaptă ca administrarea concomitentă de bupropionă în asociere cu doze repetate de ritonavir să scadă concentrațiile serice de bupropionă. Este posibil ca aceste efecte să reprezinte inducția metabolizării bupropionei. Cu toate acestea, deoarece s-a arătat că <i>in vitro</i> ritonavir inhibă CYP2B6, nu trebuie depășită doza recomandată de bupropionă. În contrast cu administrarea timp îndelungat de ritonavir, nu s-a observat o interacțiune semnificativă după administrarea dozelor mici (200 mg de două ori pe zi, timp de 2 zile) timp scurt, sugerând că scăderea concentrațiilor de bupropionă poate avea loc la câteva zile după începerea administrării concomitente cu ritonavir.</p>				
Corticosteroizi				
Propionat de fluticazonă, budosonidă, trimacinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranasală	<p>Efectele sistemice ale corticosteroizilor inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenaliană (s-a menționat într-un studiu anterior că valorile plasmatice ale cortizolului au scăzut la 86%) s-au raportat la pacienți la care s-a administrat ritonavir și propionat de fluticazonă inhalator sau pe cale intranasală; efecte similare pot să apară și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de exemplu, budosonidă și triamcinolon. În consecință, administrarea concomitentă de ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic cu acești glucocorticoizi nu este recomandată cu excepția cazului în care potențialul beneficiu al tratamentului depășește riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de glucocorticoizi cu monitorizarea atentă a efectelor sistemice și locale sau înlocuirea cu un alt glucocorticoid, care nu este dependent de CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). Mai mult, în cazul întreruperii progresive a dozei de glucocorticoizi, reducerea dozei poate necesita o perioadă lungă de timp.</p>			
Dexametazonă	<p>Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale dexametazonei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când dexametazona se administrează concomitent cu ritonavir.</p>			
Prednison	20	200 la interval de 12 ore	↑ 28%	↑ 9%
<p>Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când prednison se administrează concomitent cu ritonavir. După 4 și, respectiv 14 zile de ritonavir crește ASC a metabolitului prednisonului cu 37 până la 28%.</p>				
Tratament de substituție a hormonilor tiroidieni				
Levotiroxină	<p>După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină. La pacienții tratați cu levotiroxină, trebuie să se monitorizeze hormonul stimulator tiroidian (TSH) cel puțin în prima lună după începerea și/sau întreruperea tratamentului cu /ritonavir.</p>			
<p>ND: Nedeterminat ¹ Bazat pe compararea cu un grup paralel ² Sulfametoxazol s-a administrat în combinație cu trimetoprim.</p>				

Atunci când ritonavir s-a administrat concomitent cu disopiramidă, mexiletină sau nefazodonă s-au raportat reacții adverse cardiace și neurologice. Nu poate fi exclusă posibilitatea interacțiunilor medicamentoase.

În plus față de interacțiunile prezentate mai sus, deoarece ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii efectelor terapeutice și toxice, ca urmare a deplasării ritonavir de pe proteinele plasmatiche de către medicamentele administrate concomitent.

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru inhibitorul de protează administrat concomitent conține informații importante despre interacțiunile medicamentoase atunci când ritonavir se administrează ca potențator farmacocinetic.

Inhibitori ai pompei de protoni și antagoniști ai receptorilor H₂

Inhibitorii pompei de protoni și antagoniștii receptorilor H₂ (de exemplu omeprazol sau ranitidină) pot reduce concentrațiile plasmatiche ale inhibitorilor de protează administrați concomitent. Pentru informații specifice în legătură cu efectul administrării concomitente cu medicamentele antiacide, a se citi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru inhibitorii de protează administrați concomitent. Conform studiilor cu ritonavir ca potențator al inhibitorilor de protează (lopinavir/ritonavir, atazanavir) privind interacțiunea, administrarea concomitentă de omeprazol sau ranitidină nu modifică semnificativ eficacitatea ritonavir ca potențator farmacocinetic, chiar dacă are loc o modificare redusă a expunerii (aproximativ 6–18%).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un număr mare de gravide și nou-născuții lor vii (6 100 născuți vii) au fost expuse la ritonavir în timpul sarcinii; dintre aceștia, 2 800 născuți vii au fost expuși în timpul primului trimestru. Aceste date se referă la expunerile în care ritonavir a fost utilizat în terapie asociată în doze reduse, ca potențator farmacocinetic pentru alți IP și nu ca antiretroviral. Aceste date nu arată o creștere a ratei malformațiilor la naștere comparativ cu datele studiilor populaționale referitoare la malformațiile la naștere. La animale, datele au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ritonavirul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Ritonavirul interacționează nefavorabil cu contraceptivele orale (CO). De aceea, în timpul tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficace și sigură.

Alăptarea

Date limitate publicate arată că ritonavir este prezent în laptele uman.

Nu există informații referitoare la efectele ritonavirului asupra sugarului sau efectele medicamentului asupra secreției lactate. Femeile care sunt în evidență cu HIV, dacă utilizează ritonavir, nu trebuie să-și alăpteze copiii din cauza posibilității transmiterii HIV (1) (la sugarii cu HIV-negativ), (2) dezvoltării rezistenței virale (la sugarii cu HIV-pozitiv) și (3) apariției reacțiilor adverse grave la sugar.

Fertilitatea

La om, nu sunt disponibile date privind efectul ritonavirului asupra fertilității. Studiile la animale nu au arătat efecte nocive ale ritonavirului asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amețeala este o reacție adversă cunoscută care trebuie luată în considerare atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Reacțiile adverse asociate cu utilizarea ritonavir ca potențator farmacocinetic depind de inhibitorul de protează administrat concomitent. Citiți RCP al IP administrat concomitent pentru informații privind reacțiile adverse.

Ritonavir ca antiretroviral

Reacții adverse raportate în studii clinice și în perioada de după punerea pe piață la pacienți adulți

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții care au utilizat ritonavir în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale au fost tulburări gastrointestinale (inclusiv diaree, greață, vărsături, durere abdominală (la nivelul etajului abdominal superior și inferior)), tulburări neurologice (inclusiv parestezie și parestezie orală) și fatigabilitate/astenție.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

S-au raportat următoarele reacții adverse de intensitate moderată până la severă care au avut posibil sau probabil drept cauză administrarea ritonavir. Corespunzător fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Evenimentele menționate ca fiind cu frecvență necunoscută au fost identificate în studiile după punerea pe piață.

Tabelul 6. Reacții adverse din studii clinice și după punerea pe piață la pacienți adulți

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Scăderea numărului de leucocite, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de neutrofile, creșterea numărului de eozinofile, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Creșterea numărului de neutrofile
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie, și edem facial
	Rare	Reacții anafilactice

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, gută, edem și edem periferic, deshidratare (de obicei asociată cu simptome gastrointestinale)
	Mai puțin frecvente	Diabet zaharat
	Rare	Hiperglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie, parestezii orale și periferice, cefalee, amețeli, neuropatie periferică
	Frecvente	Insomnie, anxietate, confuzie, tulburări de atenție, sincopă, convulsii
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială inclusiv hipotensiune ortostatică, extremități reci
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Faringită, durere orofaringiană, tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală (la nivelul etajului superior și inferior), greață, diaree (inclusiv formă severă cu dezechilibru electrolitic), vărsături, dispepsie
	Frecvente	Anorexie, flatulență, hemoragie gastrointestinală, boală de reflux gastroesofagian, pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatită (inclusiv creștere a AST, ALT, GGT), creștere a bilirubinemiei (inclusiv icter)
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Prurit, erupție cutanată tranzitorie (inclusiv eritematoasă și maculopapulară)
	Frecvente	Acnee
	Rare	Sindrom Steven Johnson, necroliză toxică epidermică (NTE)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie și durere de coloană vertebrală
	Frecvente	Miozită, rabdomioliză, mialgie, miopatie/valori crescute ale creatinfosfokinazei (CPK)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Micțiuni frecvente, tulburări renale (de exemplu oligurie, valori crescute ale creatininei)
	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută
	Cu frecvență necunoscută	Nefrolitiază
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Menoragii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, inclusiv astenie, înroșirea feței, senzație de cald
	Frecvente	Febră, scădere ponderală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorilor amilazei, scăderea tiroxinei totale și libere
	Mai puțin frecvente	Creșterea glicemiei, creșterea magnezemiei, creșterea fosfatazei alcaline

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții la care s-a administrat ritonavir în monoterapie sau în asociere cu alte antiretrovirale se întâlnesc creșteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor hepatice depășind de cinci ori limita superioară a valorilor normale, hepatită și icter.

Parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral, pot să crească greutatea și valorile lipidelor sanguine și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), pot să apară reacții inflamatorii până la infecții asimptomatice sau oportuniste. S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu ritonavir, inclusiv la cei care au dezvoltat hiperglicemie s-a observat pancreatită. Unele cazuri au fost letale. Pacienții cu boală SIDA în stadiu avansat pot prezenta risc crescut de creștere a trigliceridelor și de apariție a pancreatitei (vezi pct. 4.4).

În special la pacienții cu factori de risc cunoscut, cu boală avansată HIV sau expunere prelungită la terapia antiretrovirală combinată (TARC) s-au raportat cazuri de osteonecroză. Nu se cunoaște frecvența cu care apare aceasta (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al ritonavirului la copiii cu vârsta de 2 ani și peste este similar cu cel observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

La om, experiența privind supradozajul acut cu ritonavir este limitată. În studiile clinice la un pacient s-a administrat 1500 mg ritonavir pe zi timp de două zile și a raportat paretezii, care au dispărut după reducerea dozei. S-a raportat un caz de insuficiență renală cu eozinofilie.

Semnele de toxicitate observate la animale (șoarece și șobolan) au inclus scăderea activității, ataxie, dispnee și tremor.

Abordare terapeutică

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu ritonavir. Tratamentul supradozajului cu ritonavir constă în măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Din cauza caracteristicilor de solubilitate și posibilității eliminării transintestinale, se propune ca tratamentul supradozajului să cuprindă lavajul gastric și administrarea de cărbune activat. Deoarece ritonavir este metabolizat extensiv la nivel hepatic și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficace în eliminarea semnificativă a medicamentului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de protează, cod ATC: J05AE03.

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Efectul de potențare farmacocinetică al ritonavir se bazează pe activitatea acestuia de inhibare puternică a metabolizării mediate de către CYP3A. Gradul de potențare este legat de calea metabolică a inhibitorului de protează cu care se administrează concomitent și de impactul inhibitorului de protează respectiv asupra metabolizării ritonavir. Inhibiția maximă a metabolizării inhibitorului de protează administrat concomitent este atinsă în general cu doze de ritonavir de la 100 mg zilnic până la 200 mg de două ori pe zi și este în funcție de inhibitorul de protează administrat concomitent. Pentru informații suplimentare privind efectul ritonavir asupra inhibitorului de protează administrat concomitent vezi pct. 4.5 și citiți Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivului inhibitor de protează care se administrează concomitent.

Ritonavir ca antiretroviral

Ritonavir este un inhibitor peptidomimetic al aspartilproteazelor HIV-1 și HIV-2, activ pe cale orală. Inhibarea proteazei HIV face enzima incapabilă de a procesa precursorul poliproteic *gag-pol*, ceea ce duce la producerea de particule HIV cu morfologie imatură, care nu sunt capabile de a iniția noi cicluri de infecție. Ritonavir are afinitate selectivă pentru proteaza HIV și are activitate inhibitorie mică asupra aspartilproteazelor umane.

Ritonavir a fost primul inhibitor de protează (aprobat în 1996) a cărei eficacitate a fost dovedită în studii cu obiectiv clinic. Totuși, din cauza proprietăților ritonavir de inhibiție a metabolizării, utilizarea ca potențator farmacocinetic pentru alți inhibitori de protează este utilizarea principală a ritonavir în practica clinică (vezi pct. 4.2).

Efecte asupra electrocardiografei

Într-un studiu randomizat încrucișat cu comparator activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) și placebo la 45 adulți sănătoși, în ziua 3 a fost evaluat intervalul QTcF în 10 măsurători, timp de peste 12 ore. Diferența maximă medie (95% peste intervalul de siguranță) față de grupul placebo a fost de 5,5 (7,6) în grupul la care s-a administrat ritonavir 400 mg de două ori pe zi. Expunerea în ziua 3 a fost de aproximativ de 1,5 ori mai mare față de cea observată la doza de 600 mg la starea de echilibru. Niciun subiect nu a avut o prelungire a intervalului QTcF ≥ 60 msec față de valoarea inițială sau o depășire a intervalului QTcF cu relevanță clinică, aceasta începând la 500 msec.

În același studiu, în ziua 3, la subiecții la care s-a administrat ritonavir a fost observată de asemenea o prelungire redusă a intervalului PR. Variația medie față de valoarea inițială a intervalului PR s-a modificat de la 11,0 ms la 24,0 ms într-un interval de 12 ore după administrarea dozei. Intervalul maxim PR a fost de 252 msec și nu s-a observat niciun bloc cardiac de gradul doi sau trei (vezi pct. 4.4).

Rezistență

In vitro, s-au selectat izolate HIV-1 rezistente la ritonavir, selecționate de la pacienți care tratați cu doze terapeutice de ritonavir.

Scăderea activității antiretrovirale a ritonavirului este asociată în principal cu mutațiile proteazei V82A/F/T/S și ale I84V. Adăugarea altor mutații ale genei proteazei (inclusiv la nivelul pozițiilor 20, 33, 36, 46, 54, 71, și 90), poate contribui, de asemenea, la rezistența ritonavir. În general, pentru că mutațiile asociate cu ritonavir determină rezistență, posibilitatea de a selecta alți inhibitori de protează poate să scadă din cauza rezistenței încrucișate. Pentru informații specifice privind mutațiile asociate inhibitorilor de protează cu reducerea răspunsului acestora, trebuie să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului a altor Inhibitori de Protează sau datele oficiale actualizate.

Date de farmacodinamie clinică

Efectele ritonavir (în monoterapie sau în asociere cu alte antiretrovirale) asupra markerilor biologici ai activității bolii, cum sunt numărul de celule CD4 și ARN-ul viral, s-au evaluat în câteva studii care au inclus pacienți infectați cu HIV-1. Cele mai importante studii sunt următoarele:

Utilizare la adulți

Un studiu controlat încheiat în 1996 cu ritonavir ca terapie adăugată la pacienți infectați cu HIV-1 tratați anterior de extensiv cu analogi nucleozidici și cu un număr inițial de celule CD4 ≤ 100 celule/ μ l, a evidențiat o reducere a mortalității și a evenimentelor specifice SIDA. După 16 săptămâni, modificarea medie față de valorile inițiale, pentru concentrațiile ARN HIV a fost de $-0,79 \log_{10}$ (media scăderii maxime: $1,29 \log_{10}$) în grupul tratat cu ritonavir, comparativ cu $-0,01 \log_{10}$ în grupul control. Nucleozidele utilizate cel mai frecvent în acest studiu au fost zidovudină, stavudină, didanozină și zalcitabină.

Într-un studiu încheiat în 1996 în care au fost incluși pacienți infectați cu HIV-1 aflați într-un stadiu mai puțin avansat (200-500 celule CD4/ μ l), netratați anterior cu antiretrovirale, ritonavir în asociere cu zidovudina sau în monoterapie, a redus încărcătura virală plasmatică și a crescut numărul celulelor CD4. După 48 săptămâni, modificarea medie față de valorile inițiale ale concentrațiilor ARN HIV, a fost de $-0,88 \log_{10}$ în grupul tratat cu ritonavir, comparativ cu $-0,66 \log_{10}$ în grupul tratat cu ritonavir + zidovudină și față de $-0,42 \log_{10}$ în grupul tratat cu zidovudină.

Continuarea tratamentului cu ritonavir trebuie evaluată prin încărcătura virală, din cauza posibilității apariției rezistenței, după cum a fost descris la pct. 4.1 Indicații terapeutice.

Utilizare la copii

Într-un studiu deschis încheiat în 1998 în care au fost incluși copii infectați cu HIV cu stare clinică stabilă, după 48 de săptămâni de tratament s-a observat o diferență semnificativă statistic ($p = 0,03$) a concentrațiilor ARN detectabile în favoarea schemei triple (ritonavir, zidovudină și lamivudină).

Într-un studiu încheiat în 2003, în care au fost incluși 50 copii cu vârsta de 4 săptămâni până la 2 ani infectați cu HIV-1, copiii care nu au fost tratați anterior cu inhibitor de protează sau lamivudină și la care s-a administrat ritonavir în doză de 350 sau 450 mg/m² la 12 ore concomitent cu zidovudină 160 mg/m² la 8 ore și lamivudină 4 mg/kg la 12 ore. Din analiza în intenția de tratament, 72% și 36% din pacienți au atins în săptămâna 16 și respectiv în săptămâna 104 o reducere a cantității de ARN HIV-1 de ≤ 400 copii/ml. Răspunsul a fost asemănător în cazul ambelor regimuri terapeutice și a cuprins întregul interval de vârstă.

Într-un studiu încheiat în 2000, 76 copii infectați cu HIV-1 cu vârsta de 6 luni până la 12 ani care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de protează, cu lamivudină și/sau cu stavudină, au primit ritonavir în doză de 350 mg/m² sau 450 mg/m² la 12 ore concomitent cu lamivudină și stavudină. Din analiza în intenția de tratament, 50% și 57% din pacienții din grupul care a primit doza de 350 mg/m², respectiv 450 mg/m², au atins în săptămâna 48 o reducere a cantității de ARN HIV-1 de ≤ 400 copii/ml.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nu există formă farmaceutică injectabilă cu ritonavir, de aceea nu s-a determinat gradul absorbției și biodisponibilitatea absolută. La voluntari adulți infectați cu HIV s-a studiat farmacocinetica ritonavir în timpul regimurilor terapeutice cu doze multiple administrate à jeun. După doze multiple, acumularea ritonavir este puțin mai mică decât cea calculată pe baza administrării în doză unică, din cauza unei creșteri a clearance-ului aparent, dependentă de timp și de doză (Cl/F). S-a observat că în timp, concentrația ritonavir dinaintea dozei următoare scade, posibil din cauza inducției enzimatice, dar pare să se stabilizeze după 2 săptămâni de tratament. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a rămas constant la aproximativ 4 ore, o dată cu creșterea dozei. Clearance-ul renal a fost în medie mai mic de 0,1 l/oră și a fost relativ constant pentru tot intervalul de dozaj.

Parametrii farmacocinetici observați cu scheme diferite de dozaj cu ritonavir administrat în monoterapie sunt menționate în tabelul de mai jos. Concentrațiile plasmatice ale ritonavir după administrarea unei doze unice de 100 mg sunt similare pentru comprimatul filmat 100 mg și capsula moale 100 mg administrată cu alimente.

Tabelul 7. Doza de ritonavir

	100 mg o dată pe zi	100 mg de două ori pe zi ¹	200 mg o dată pe zi	200 mg de două ori pe zi	600 mg de două ori pe zi
C_{max} (g/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{min} (g/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
ASC _{12 sau 24} (g•oră/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (oră)	~5	~5	~4	~8	~3 până la 5
Cl/F (l/oră)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Valori calculate ca medie geometrică. Notă: în toate regimurile enumerate, doza de ritonavir a fost administrată după ingestia de alimente.

Efectele alimentelor asupra absorbției după administrare orală

Alimentele scad ușor biodisponibilitatea ritonavir comprimate filmate. Administrarea unei doze unice de 100 mg ritonavir comprimate filmate cu alimente cu un conținut moderat de lipide (857 kcal, 31% calorii provenite din lipide) sau alimente cu un conținut crescut de lipide (900 kcal, 52% calorii provenite din lipide) a fost asociată cu o scădere medie de 20-23% a ASC și a C_{max} ale ritonavir.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V_B/F) al ritonavir este de aproximativ 20-40 l după o doză unică de 600 mg. La om, s-a observat că ritonavir se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 98-99% și valoarea este constantă la concentrații cuprinse între 1,0–100 $\mu\text{g/ml}$. Ritonavir se leagă cu afinități comparabile atât de glicoproteina acidă alfa-1 (GAA) cât și de albumina plasmatică umană (APU).

Studiile de distribuție tisulară efectuate la șobolan cu ritonavir marcat cu C^{14} au evidențiată că în ficat, glandele suprarenale, pancreas, rinichi și tiroidă se realizează cele mai mari concentrații de ritonavir. Raportul țesut/plasmă, de aproximativ 1, determinat în ganglionii limfatici la șobolan, sugerează că ritonavir se distribuie în țesutul limfatic. Ritonavir pătrunde foarte puțin în creier.

Metabolizare

S-a observat că ritonavir este metabolizat extensiv de citocromului P450 de la nivel hepatic, în special de către izoenzimele CYP 3A4 și, într-o măsură mai mică, de către izoformele CYP 2D6. Studiile efectuate la animale, precum și studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani, indică faptul că ritonavir este supus în principal metabolismului oxidativ. La om, s-au identificat patru metaboliți ai ritonavir. Metabolitul principal rezultat în urma oxidării este izopropiltiazolul (M-2), care are proprietăți antivirale similare cu ale ritonavir. Totuși, ASC a metabolitului M-2 a fost de aproximativ 3% din cea a ritonavir.

Doze reduse de ritonavir au demonstrat efecte importante asupra farmacocineticii altor inhibitori de protează (și a altor medicamente metabolizate de către CYP3A4) și alți inhibitori de protează pot influența farmacocinetica ritonavir (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Studii la om cu ritonavir marcat radioactiv au demonstrat că eliminarea ritonavir se face în principal pe cale hepato-biliară; aproximativ 86% din moleculele marcate radioactiv s-au regăsit în materiile fecale, din care o parte se presupune a fi ritonavir neabsorbit. În aceste studii, calea renală nu s-a demonstrat a fi o cale majoră de eliminare a ritonavir. Aceste date sunt similare celor obținute din studiile la animale.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale ASC sau ale C_{max} între bărbați și femei. Parametrii farmacocinetici ai ritonavir nu s-au asociat semnificativ statistic cu creșterea sau scăderea greutatei corporale. Concentrațiile serice ale ritonavir la pacienții cu vârsta cuprinsă între 50–70 ani, la o doză de 100 mg în asociere cu lopinavir sau la o doză mai mare în absența unui alt inhibitor de protează sunt similare cu cele observate la adulții tineri.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au observat diferențe semnificative privind expunerea la ritonavir între grupul de voluntari sănătoși la care s-au administrat doze multiple de ritonavir (500 mg de două ori pe zi) și cel al subiecților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A și B Child-Pugh, 400 mg de două ori pe zi).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu s-au studiat parametrii farmacocinetici ai ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, deoarece clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, nu se așteaptă modificări ale clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală.

Copii

Farmacocinetica ritonavir la starea de echilibru s-a evaluat la copiii infectați cu HIV cu vârsta peste 2 ani, tratați cu doze cuprinse între 250 mg/m^2 de două ori pe zi și 400 mg/m^2 de două ori pe zi. La copii,

concentrațiile ritonavir realizate după 350-400 mg/m² de două ori pe zi, au fost comparabile cu cele obținute la adulți tratați cu 600 mg (aproximativ 330 mg/m²) de două ori pe zi. Clearance-ul ritonavir administrat pe cale orală (CL/F/m²) a fost de aproximativ de 1,5-1,7 ori mai rapid la copiii cu vârsta sub 2 ani comparativ cu pacienții adulți, pentru ambele grupe de tratament.

Parametrii farmacocinetici ai ritonavir la starea de echilibru s-au evaluat la copii infectați cu HIV cu vârsta peste 2 ani, tratați cu doze cuprinse între 350 mg/m² până la 450 mg/m² de două ori pe zi. În acest studiu, concentrațiile ritonavir au fost de extrem de variabile și puțin mai mici decât cele obținute la adulții tratați cu 600 mg (aproximativ 330 mg/m²) de două ori pe zi. În grupurile de dozaj, clearance-ul ritonavir administrat pe cale orală (CL/F/m²) scade cu vârsta cu o valoare mediană de 9,0 l/oră și m² la copiii cu vârsta sub 3 luni, de 7,8 l/oră și m² la copiii cu vârsta între 3 și 6 luni și de 4,4 l/oră și m² la copiii cu vârsta între 6 și 24 luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la animale, au identificat drept principale organe țintă ficatul, retina, glanda tiroidă și rinichii. Modificările hepatice au implicat structuri hepatocelulare, biliare și fagocitare și au fost însoțite de creșteri ale enzimelor hepatice. Hiperplazia epiteliului pigmentar retinian (EPR) și degenerescenta retiniană s-au observat în toate studiile cu ritonavir efectuate la rozătoare, dar nu s-au observat la câine. Dovezi histologice sugerează că aceste modificări retiniene pot fi secundare fosfolipidozei. Cu toate acestea, studiile clinice nu au evidențiat modificări oculare induse de ritonavir la om. Toate modificările tiroidiene au fost reversibile după întreruperea administrării ritonavir. Investigațiile clinice la om nu au evidențiat alterarea semnificativă a testelor funcției tiroidiene. La șobolan s-au observat modificări renale, incluzând degenerescentă tubulară, inflamație cronică și proteinurie, care pot fi atribuite unei afecțiuni spontane specifice speciei. Mai mult, în studiile clinice nu s-au observat tulburări renale semnificative clinic.

Toxicitatea asupra dezvoltării observată la șobolan (moartea embrionului, scăderea greutatei fetale și întârzierea osificării și modificările viscerale, inclusiv întârzierea coborârii testiculelor) are loc în principal la doze toxice materne. Toxicitatea asupra dezvoltării la iepure (moartea embrionului, scăderea dimensiunilor puiului de iepure abia fătat și scăderea greutatei fătului) are loc la doze toxice materne.

Într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*, incluzând testul mutației reversibile bacteriene Ames folosind *S. typhimurium* și *E. coli*, testul limfomului la șoarece, al micronucleilor la șoarece și testele aberațiilor cromozomiale pe limfocite umane, ritonavir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen.

Studiile de carcinogenitate de lungă durată, efectuate la șoarece și șobolan, au evidențiat potențialul tumorigen specific pentru aceste specii, care este însă considerat lipsit de relevanță pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimat

Copovidonă
Laureat de sorbitan
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Clorură de sodiu
Stearil fumarat de sodiu

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogoli
Hidroxiopropil celuloză
Talc
Oxid galben de fier (E172)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Pentru flaconul din PEÎD: A se utiliza în termen de 45 de zile după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD cu capac filetat din polipropilenă cu inel de etanșare cu inducție de aluminiu și desicant.

Mărimi de ambalaj: 30, 90, 100 și ambalaj multiplu conținând 90 (3 flacoane cu 30) de comprimate filmate.

Cutii cu blistere din OPA/Al/PVC-Al conținând 30 și 90 de comprimate.

Cutii cu blistere perforate doză unitară din OPA/Al/PVC-Al conținând 30 x 1, 90 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 noiembrie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA CUTIEI FLACONULUI DIN PEÎD

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ritonavir Mylan 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conținut ridicat de sodiu – a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 de comprimate filmate
90 de comprimate filmate
100 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
A se lua împreună cu alimente.
Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 45 de zile după prima deschidere.

Data deschiderii: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1242/001 30 comprimate filmate
EU/1/17/1242/002 90 comprimate filmate
EU/1/17/1242/003 100 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ritonavir Mylan 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conținut ridicat de sodiu – a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 de comprimate filmate
90 de comprimate filmate
100 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A se lua împreună cu alimente.
Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 45 de zile după prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1242/001 30 comprimate filmate
EU/1/17/1242/002 90 comprimate filmate
EU/1/17/1242/003 100 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA FLACONULUI DIN AMBALAJUL MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ritonavir Mylan 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conținut ridicat de sodiu – a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A se lua împreună cu alimente.

Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 45 de zile după prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1242/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI DIN AMBALAJUL MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ritonavir Mylan 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conținut ridicat de sodiu – a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 de comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A se lua împreună cu alimente.

Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 45 de zile după prima deschidere.

Data deschiderii: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1242/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA BLISTERULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ritonavir Mylan 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conținut ridicat de sodiu – a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate (doză unitară)
90 x 1 comprimate filmate (doză unitară)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
A se lua împreună cu alimente.
Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1242/005 30 comprimate filmate

EU/1/17/1242/006 90 comprimate filmate

EU/1/17/1242/007 30 x 1 comprimate filmate (doză unitară)

EU/1/17/1242/008 90 x 1 comprimate filmate (doză unitară)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ritonavir Mylan 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ritonavir Mylan 100 mg comprimate filmate ritonavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne ale bolii ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce conține acest prospect:

1. Ce este Ritonavir Mylan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să ia Ritonavir Mylan
3. Cum să luați Ritonavir Mylan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ritonavir Mylan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ritonavir Mylan și pentru ce se utilizează

Ritonavir Mylan conține substanța activă ritonavir. Ritonavir este un inhibitor al proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV). Ritonavir este utilizat pentru administrarea în asociere cu alte medicamente anti-HIV (antiretrovirale) pentru tratamentul infecției dumneavoastră cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va spune care este cea mai bună asociere de medicamente pentru dumneavoastră.

Ritonavir Mylan se utilizează la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, adolescenți și adulți care sunt infectați cu HIV, virus care provoacă SIDA.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să ia Ritonavir Mylan

Nu luați Ritonavir Mylan

- dacă sunteți alergic la ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente Ritonavir Mylan (enumerare la pct. 6);
- dacă aveți boli hepatice severe;
- dacă luați în mod obișnuit următoarele medicamente:
 - astemizol sau terfenadină (utilizate frecvent în tratamentul alergiilor - aceste medicamente fiind disponibile fără prescripție medicală);
 - amiodaronă, bepridil, dronedarone, encainidă, flecainidă, propafenonă, quinidină (utilizate pentru a corecta bătăile neregulate ale inimii);
 - dihidroergotamină, ergotamină (utilizate pentru tratamentul migrenei);
 - ergonovină, metilergonovină (utilizate pentru oprirea sângerărilor abundente care pot avea loc în timpul nașterii sau a avortului);
 - clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam sau midazolam forma de administrare orală (se înghite) (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau să înlăturați anxietatea);
 - clozapină, pimozidă (utilizate în tratamentul schizofreniei);
 - quetiapină (utilizat pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării majore depresive);

- lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
- ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angina pectorală]);
- petidină, propoxifenă (utilizate pentru ameliorarea durerii);
- cisapridă (utilizat pentru ameliorarea anumitor tulburări la nivelul stomacului);
- rifabutină (utilizat în prevenirea/tratamentul anumitor infecții); *
- voriconazol (utilizat în tratamentul infecțiilor fungice); *
- simvastatină, lovastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
- neratinib (utilizat în tratamentul cancerului de sân);
- lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
- alfuzosină (utilizat în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată (HBP));
- acid fusidic (utilizat în tratamentul infecțiilor bacteriene);
- sildenafil dacă suferiți de o afecțiune pulmonară numită hipertensiune arterială pulmonară care determină dificultate în respirație. Pacienții care nu au această afecțiune pot să utilizeze sildenafil pentru tratamentul impotenței sexuale (tulburare de erecție) sub supraveghere medicală (vezi punctul **Alte medicamente și Ritonavir Mylan**);
- avanafil sau vardenafil (utilizate pentru tratamentul disfuncției erectile);
- colchicină (utilizat pentru tratamentul gutei) dacă aveți afecțiuni ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Alte medicamente și Ritonavir Mylan**);
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), deoarece poate opri ritonavirul să acționeze normal. Sunătoarea se întâlnește frecvent în medicamentele pe bază de plante pe care le puteți cumpăra fără prescripție.

* Medicul dumneavoastră poate decide dacă puteți lua rifabutină și/sau voriconazol cu ritonavir în doză de potențare (o doză mai mică), dar doza întreagă de ritonavir nu trebuie utilizată concomitent cu aceste două medicamente.

Dacă luați în mod obișnuit oricare dintre aceste medicamente, cereți medicului dumneavoastră să le schimbe cu alte medicamente în timpul tratamentului cu Ritonavir Mylan.

Pentru a putea fi sigur când utilizați alte medicamente care necesită o grijă specială, citiți de asemenea lista medicamentelor menționată la pct. „Alte medicamente și Ritonavir Mylan”.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră înainte să utilizați Ritonavir Mylan.

Informații importante

- Dacă Ritonavir Mylan se administrează în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este important ca dumneavoastră să citiți cu atenție prospectele care sunt distribuite cu aceste medicamente. În aceste prospecte pot fi informații suplimentare privind situațiile în care utilizarea Ritonavir Mylan trebuie evitată. Dacă aveți întrebări suplimentare privind Ritonavir Mylan (ritonavir) sau celelalte medicamente prescrise, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Ritonavir nu vindecă infecția HIV sau SIDA.
- Persoanele care utilizează Ritonavir Mylan pot să se infecteze sau să se îmbolnăvească de alte afecțiuni asociate cu infecția HIV sau SIDA. De aceea este important să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră în timp ce utilizați Ritonavir Mylan.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți/ați avut:

- **Boli hepatice** în trecut.
- **Hepatită cronică B sau C**; acestea sunt tratate cu asocieri de medicamente antiretrovirale, astfel sunteți expuși unui risc mai mare în apariția reacțiilor adverse grave și cu potențial amenințător de viață din cauza efectelor asupra ficatului. Sunt necesare teste sanguine regulate pentru a controla dacă funcția ficatului dumneavoastră este în limite normale.
- **Hemofilie**, deoarece s-a raportat accentuarea sângerărilor la pacienții cu hemofilie și care utilizează acest tip de medicamente (inhibitori de protează). Cauza nu este cunoscută. Puteți

avea nevoie de medicamente suplimentare pentru a opri sângerarea (factor VIII) în vederea controlării oricărei sângerări.

- **Tulburări de erecție**, deoarece medicamentele utilizate pentru tratamentul tulburărilor de erecție pot să determine hipotensiune arterială și erecție prelungită.
- **Diabet zaharat**, deoarece s-a raportat agravarea sau instalarea diabetului zaharat la unii pacienți care utilizează inhibitori de protează.
- **Afecțiuni ale rinichilor (renale)**, deoarece medicul dumneavoastră trebuie să verifice doza celorlalte medicamente pe care le utilizați (cum sunt inhibitorii de protează).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apar:

- **Diaree sau vărsături** persistente, acestea putând duce la scăderea eficacității medicamentelor pe care le utilizați.
- **Senzație de rău** (greață), **vărsături** sau aveți **dureri de stomac**, deoarece acestea pot fi semne de inflamație a pancreasului (pancreatită). La unii pacienți care utilizează ritonavir poate apărea afectarea gravă a pancreasului. Dacă aceste semne apar, spuneți cât se poate de repede medicului dumneavoastră.
- **Simptome de infecție**—informați imediat medicul dumneavoastră. La unii pacienți infectați cu HIV în stadiu avansat (SIDA) care apoi încep tratamentul anti-HIV pot apărea simptomele unei infecții pe care au avut-o anterior chiar și atunci când nu știu că au avut-o. Se crede că aceste simptome apar din cauza creșterii răspunsului imun al organismului, dând posibilitate organismului să lupte împotriva infecțiilor.
După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.
- **Rigiditate articulară, dureri surde și durere** (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și mers cu dificultate, spuneți medicului dumneavoastră, deoarece pot fi semnele unei afecțiuni care vă afectează oasele (osteonecroză). Unii pacienți care utilizează un număr mare de medicamente antiretrovirale pot face această boală.
- **Dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune**, în special în asociere cu tratamentul antiretroviral inclusiv inhibitorii de protează sau analogii nucleozidici. În rare cazuri aceste tulburări musculare sunt grave (vezi pct. 4 **Reacții adverse posibile**).
- **Amețeli, pierderea echilibrului, leșin sau modificări ale bățăilor cardiace**. La unii pacienți care utilizează ritonavir pot să apară modificări ale electrocardiografei (EKG). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți afecțiuni ale inimii sau tulburări de conducere cardiacă.
- Dacă aveți alte nelămuriri privind starea dumneavoastră de sănătate, discutați-le cât de repede puteți cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă Ritonavir Mylan copiilor cu vârsta sub 2 ani.

Alte medicamente și Ritonavir Mylan

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați alte medicamente, inclusiv medicamente pe care le puteți obține fără prescripție medicală. Nu puteți utiliza unele medicamente concomitent cu ritonavir. Au fost enumerate mai devreme la pct. 2, „Nu utilizați Ritonavir Mylan”. Alte medicamente care pot fi utilizate numai în anumite situații sunt descrise în continuare.

Următoarele atenționări sunt valabile atunci când Ritonavir Mylan se utilizează în doză întreagă. Totuși, aceste atenționări pot fi valabile și în cazul în care Ritonavir Mylan este utilizat în doză mică (potențator) concomitent cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate în continuare, deoarece trebuie avută o grijă deosebită.

- **Sildenafil sau tadalafil**, pentru tratarea impotenței sexuale (tulburări ale erecției). S-ar putea să fie necesară reducerea dozei și/sau a frecvenței utilizării acestor medicamente pentru a evita hipotensiunea și erecția prelungită. Nu trebuie să utilizați Ritonavir Mylan împreună cu sildenafil dacă aveți hipertensiune arterială pulmonară (vezi punctul 2. **Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Ritonavir Mylan**). Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați tadalafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.
- **Colchicină** (pentru tratamentul gutei) deoarece Ritonavir Mylan crește concentrațiile în sânge ale acestui medicament. Dacă aveți afecțiuni ale rinichilor și/sau ale ficatului, nu trebuie să luați ritonavir concomitent cu colchicină (vezi, de asemenea, punctul anterior „**Nu utilizați Ritonavir Mylan**”).
- **Digoxină** (medicament pentru inimă). Medicul dumneavoastră trebuie să ajusteze doza de digoxină și trebuie să vă monitorizeze dacă luați digoxină concomitent cu Ritonavir Mylan în vederea evitării tulburărilor cardiace.
- **Contraceptive hormonale** care conțin etinilestradiol deoarece ritonavirul reduce eficacitatea acestor medicamente. Se recomandă în locul acestora, utilizarea unui prezervativ sau a unei alte metode contraceptive ne hormonale. Puteți avea sângerări uterine neregulate dacă utilizați contraceptive hormonale împreună cu ritonavir.
- **Atorvastatină sau rosuvastatină** (pentru colesterol crescut) deoarece ritonavirul crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați oricare dintre aceste medicamente care scad colesterolul în asociere cu ritonavir (vezi de asemenea „**Nu utilizați Ritonavir Mylan**”).
- **Corticosteroidi** (de exemplu dexametazonă, propionat de fluticazonă, prednisolon, triamcinolon) deoarece ritonavirul crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente, ceea ce duce la apariția sindromului Cushing (fața devine rotundă) și reduce secreția de cortizol. Medicul dumneavoastră poate să reducă doza de steroizi sau să monitorizeze mai atent apariția reacțiilor adverse.
- **Trazodonă** (un medicament pentru depresie) deoarece pot apărea efecte nedorite cum sunt greață, amețeală, scăderea tensiunii arteriale și leșin la luarea concomitentă cu ritonavir.
- **Rifampicină și saquinavir** (utilizate pentru tuberculoză și respectiv HIV) deoarece atunci când se utilizează împreună cu ritonavir pot apărea tulburări hepatice grave.
- **Bosentan, riociguat** (utilizat pentru hipertensiune arterială pulmonară) deoarece ritonavirul poate să crească concentrația în sânge a acestui medicament.

Există alte medicamente care nu se pot asocia cu ritonavir din cauză că efectele lor pot scădea sau crește dacă se administrează asociat. În unele cazuri, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze unele teste, să modifice doza sau să vă monitorizeze periodic. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicament cu prescripție sau care nu necesită prescripție medicală, inclusiv preparate din plante, dar este important să le menționați în special pe acestea:

- amfetamină sau derivați de amfetamină;
- antibiotice (de exemplu, eritromicină, claritromicină);
- medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristină, vinblastină);
- medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatatinib);
- anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarină);
- antidepresive (de exemplu amitriptilină, desipramină, fluoxetină, imipramină, nefazodonă, nortriptilină, paroxetină, sertralină, trazodonă);
- antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- antihistaminice (de exemplu loratadină, fexofenadină);

- medicamente antiretrovirale inclusiv inhibitori de protează HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) (delavirdină, efavirenz, nevirapină), și altele (didanozină, maraviroc, raltegravir, zidovudină);
- medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquiline și delamanid);
- medicament antiviral utilizat în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir și simeprevir);
- medicamente pentru tratamentul anxietății, buspironă;
- medicamente pentru tratamentul astmului bronșic, teofilină, salmeterol;
- atovachionă, un medicament utilizat în tratamentul unui anumit tip de pneumonie și a malariei;
- buprenorfină, un medicament utilizat în tratamentul durerilor cronice;
- bupropionă, un medicament utilizat pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat;
- medicamente pentru tratamentul epilepsiei (de exemplu carbamazepină, divalproex, lamotrigină, fenitoină);
- medicamente pentru inimă (de exemplu disopiramidă, mexiletină și antagoniști ai canalului de calciu, cum sunt amlodipină, diltiazem și nifedipină);
- medicamente pentru sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, tacrolimus, everolimus);
- levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
- morfină și medicamente de tip morfonic utilizate în tratamentul durerilor severe (de exemplu metadonă, fentanil);
- medicamente pentru somn (de exemplu alprazolam, zolpidem) și de asemenea midazolam administrat prin injecție;
- tranchilizante (de exemplu haloperidol, risperidonă, tioridazină);
- colchicină, un tratament pentru gută.

Unele medicamente nu pot fi utilizate deloc împreună cu ritonavir. Acestea au fost enumerate înainte la punctul 2 sub „Nu utilizați Ritonavir Mylan”.

Utilizarea Ritonavir Mylan împreună cu alimente și băuturi

Comprimatele de Ritonavir Mylan trebuie luate împreună cu alimente.

Sarcină și alăptare

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Există multe date în ceea ce privește utilizarea ritonavirului (substanța activă din Ritonavir Mylan) în timpul sarcinii. În general, la gravide s-a administrat ritonavir în doză redusă (potențator) împreună cu alți inhibitori de protează, după primele trei luni de sarcină. Se pare că ritonavirul nu crește frecvența de apariție a malformațiilor la naștere comparativ cu frecvența malformațiilor la naștere la nivelul populației generale.

Nu este recomandată alăptarea de către femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV poate trece la copil prin intermediul laptelui.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ritonavir Mylan poate cauza amețeli. Dacă aveți aceste simptome, nu conduceți și nu folosiți utilaje.

Ritonavir Mylan conține sodiu

Acest medicament conține 87,75 mg de sodiu în fiecare comprimat. Aceasta este echivalentă cu 4,4% din maximumul recomandat de sodiu zilnic pentru un adult. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți nevoie zilnic de cinci sau mai multe comprimate pentru o perioadă lungă de timp, în special dacă v-a fost recomandat să urmați o dietă cu conținut scăzut de sare (sodiu).

3. Cum să luați Ritonavir Mylan

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Luați acest medicament zilnic, o dată sau de două ori pe zi cu alimentele.

Important! Comprimatele filmate de Ritonavir Mylan trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

Dozele recomandate de Ritonavir Mylan sunt:

- Dacă Ritonavir Mylan este utilizat pentru a potența efectul unor alte medicamente anti-HIV, doza obișnuită pentru adulți este de 1 până la 2 comprimate o dată sau de două ori pe zi. Pentru recomandări amănunțite privind doza, inclusiv doza pentru copii, citiți Prospectele medicamentelor anti-HIV care se administrează în asociere cu Ritonavir Mylan.
- Dacă medicul vă prescrie doza întregă, adulții pot să înceapă tratamentul cu doza de 3 comprimate dimineața și continua cu 3 comprimate peste 12 ore, creștere treptată într-o perioadă de până la 14 zile până la doza totală de 6 comprimate de două ori pe zi (totalizând 1200 mg pe zi). Copiii (cu vârsta cuprinsă între 2–12 ani) încep tratamentul cu o doză mai mică decât aceasta și continuă cu doze până la doza maximă permisă pentru greutatea lor.

Medicul dumneavoastră vă recomandă doza care trebuie utilizată.

Alte forme ale acestui medicament pot fi mai potrivite pentru copiii care întâmpină dificultăți la înghițirea comprimatelor.

Trebuie să utilizați Ritonavir Mylan în fiecare zi, pentru a putea controla infecția HIV, indiferent cât de bine vă simțiți. Dacă o reacție adversă vă împiedică să luați Ritonavir Mylan așa cum vi s-a recomandat, anunțați imediat medicul. În timpul episoadelor de diaree, medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie de monitorizare suplimentară.

Păstrați întotdeauna suficient Ritonavir Mylan la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. Când călătoriți sau trebuie să stați în spital, asigurați-vă că aveți suficient Ritonavir Mylan să vă ajungă până vă aprovizionați din nou.

Dacă luați mai mult Ritonavir Mylan decât trebuie

Dacă luați mai mult ritonavir decât trebuie, puteți avea senzația de amorțeală, furnicături sau “înțepături de ace”. Dacă vă dați seama că ați luat mai mult Ritonavir Mylan decât ar fi trebuit, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital la serviciul de urgență.

Dacă uitați să luați Ritonavir Mylan

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza uitată cât se poate de repede. Dacă se apropie timpul pentru doza următoare, luați-o pe aceasta. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă întrerupeți utilizarea Ritonavir Mylan

Chiar dacă vă simțiți bine, nu întrerupeți tratamentul cu Ritonavir Mylan fără să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă folosiți Ritonavir Mylan așa cum v-a fost recomandat, aveți cea mai mare șansă să întârziati dezvoltarea rezistenței la medicament.

4. Reacții adverse posibile

În timpul tratamentului infecției cu HIV pot să crească greutatea și valorile grăsimilor și ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate și a stilului de viață și uneori, creșterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. De asemenea, reacțiile adverse ale ritonavirului, atunci când acesta se utilizează concomitent cu alte medicamente antiretrovirale, sunt în funcție de celelalte medicamente asociate. De aceea, este important ca dumneavoastră să citiți cu atenție capitolul privind reacțiile adverse din prospectul acestor medicamente.

Foarte frecvente: se pot întâlni la mai mult de 1 persoană din 10

- durere în partea superioară sau inferioară a stomacului
- vărsături
- diaree (poate fi severă)
- senzație de rău (greață)
- înroșirea feței, senzație de cald
- dureri de cap
- amețeli
- durere în gât
- tuse
- stomac deranjat sau indigestie
- senzație de furnicături și amorțeală la nivelul mâinilor, picioarelor sau în jurul buzelor și gurii
- senzație de slăbiciune/oboseală
- gust neplăcut în gură
- afecțiuni ale nervilor care pot determina slăbiciune și durere
- mâncărime
- erupție trecătoare pe piele
- durere articulară și de spate

Frecvente: se pot întâlni până la 1 persoană din 10

- reacții alergice inclusiv erupții pe piele (pot fi roșii, în relief, cu mâncărimi), umflături severe ale pielii sau altor țesuturi
- creștere a colesterolului
- imposibilitatea de a dormi (insomnie)
- creștere a trigliceridelor
- anxietate
- gută
- sângerare la nivelul stomacului
- inflamație a ficatului și colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor
- urinări frecvente
- reducere a funcției rinichilor
- convulsii (crize)
- număr scăzut de trombocite în sânge
- sete (deshidratare)
- menstruații neobișnuit de abundente
- vânturi (flatulență)
- pierderea poftei de mâncare
- ulcerații la nivelul gurii
- dureri musculare (durere) sensibilitate sau slăbiciune
- febră
- scădere în greutate
- rezultatele testelor de laborator: modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (cum sunt biochimia și numărul celulelor din sânge)
- confuzie
- dificultate în acordarea atenției
- leșin
- vedere încețoșată
- transpirații ale mâinilor și picioarelor
- tensiune a sângelui crescută
- tensiune a sângelui scăzută și senzație de leșin după ridicarea în picioare

- răceală a mâinilor și picioarelor
- acnee

Mai puțin frecvente: se pot întâlni până la 1 persoană din 100

- atac de cord
- diabet zaharat
- insuficiență renală

Rare: se pot întâlni până la 1 persoană din 1 000

- reacții severe la nivelul pielii, inclusiv pustule sau care pun viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică)
- reacții alergice grave (anafilaxie)
- creșterea concentrației zahărului din sânge

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- pietre la rinichi

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți rău (greață), vărsați sau aveți dureri de stomac, deoarece acestea pot fi semne ale inflamației pancreasului. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți rigiditate articulară, disconfort și dureri (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umerilor) și dificultăți la mers, deoarece acestea pot fi semne de apariție a osteonecrozei. Vezi de asemenea pct. 2, **Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Ritonavir Mylan**.

La pacienții cu hemofilie de tip A și B s-a raportat o incidență crescută a hemoragiilor în timpul acestui tratament sau al tratamentului cu alți inhibitori de protează. Dacă vi se întâmplă acest lucru, cereți imediat sfatul medicului dumneavoastră.

La pacienții cărora li s-a administrat ritonavir, s-au raportat teste funcționale hepatice alterate, hepatită (inflamația ficatului) și rareori icter. Alți pacienți au prezentat alte afecțiuni sau au utilizat alte medicamente. La pacienții care utilizează ritonavir și au afecțiuni hepatice sau hepatită preexistente, se poate agrava boala hepatică.

S-au raportat dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, în special atunci când s-a asociat terapiei antiretrovirale care include inhibitori de protează și analogi nucleozidici, medicamente care scad colesterolul din sânge. Rareori aceste tulburări musculare au fost grave (rabdmioliză). În cazul în care durerile, sensibilitatea, slăbiciunea sau crampele musculare apar pe neașteptate și devin permanente, opriți utilizarea medicamentului, contactați cât se poate de repede medicul dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital la serviciul de urgențe.

Informați cât se poate de repede medicul dumneavoastră dacă, după ce ați luat Ritonavir Mylan, aveți orice simptom care sugerează o reacție alergică cum ar fi erupții cutanate, urticarie sau dificultăți în respirație.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul, serviciul de urgențe sau dacă este urgent, cereți imediat ajutor medical.

Raportarea reacțiilor adverse:

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ritonavir Mylan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru flaconul PEÎD: A se utiliza în termen de 45 de zile după prima deschidere.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ritonavir Mylan

- Substanța activă este ritonavir. Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de ritonavir.
- Celelalte componente sunt: copovidonă, laurat de sorbitan, dioxid de siliciu coloidal anhidru, clorură de sodiu, stearil fumarat de sodiu (vezi pct. 2 „Ritonavir Mylan conține sodiu“).
- Învelișul comprimatului este compus din: hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogoli, hidroxipropilceluloză, talc, oxid galben de fier (E172), dioxid de siliciu coloidal anhidru, polisorbitat 80.

Cum arată Ritonavir Mylan și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Ritonavir Mylan sunt de culoare galbenă, au formă de capsulă, biconvexe, cu margini teșite și sunt marcate cu „M163” pe o parte și netede pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate de Ritonavir Mylan sunt disponibile în flacoane de plastic cu capac filetat cu inel de etanșare cu inducție de aluminiu, conținând 30, 90 sau 100 comprimate și în ambalaje multiple de 90 comprimate ce conțin 3 flacoane, fiecare conținând 30 de comprimate. Flacoanele conțin și desicant. A nu se ingera desicantul.

De asemenea, sunt disponibile în cutii cu blistere ce conțin 30 și 90 comprimate și în cutii cu blistere perforate doză unitară conținând, 30 x 1 și 90 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a Deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Espania

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214127200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.emea.europa.eu>