

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORVİR 100 mg Film Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### **Etkin madde:**

Her film tablet 100 mg ritonavir içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz oval film tablettir. Tabletlerin bir yüzünde "Abbott logo" diğer yüzünde ise "NK" kodu baskılıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Ritonavir, diğer antiretroviral ajanlar ile kombine olarak HIV enfeksiyonlu hastaların tedavisinde endikedir (yetişkinler, yaşlılar, 2 yaş ve üstü pediyatrik hastalarda).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Ritonavir HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından uygulanmalıdır.

Ritonavir film tabletler oral yoldan verilir ve yemekle birlikte alınmalıdır (bkz Bölüm 5.2).

NORVİR Film Tabletler bütün olarak yutulmalıdır. Tableti çiğnemeyiniz, kırmayınız ve toz hale getirmeyiniz.

*Bir farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir*

Ritonavir proteaz inhibitörü (PI) diğer ilaçlarla birlikte farmakokinetik güçlendirici olarak uygulandığında ilgili PI'nün Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) dikkatle incelenmelidir.

Aşağıdaki HIV-1 PI'lerinin, belirtilen dozlarda, bir farmasötik güçlendirici olarak ritonavir ile birlikte kullanılması onaylanmıştır.

#### **Yetişkinler:**

Amprenavir 600 mg (günde iki defa) ile ritonavir 100 mg (günde iki defa)

Atazanavir 300 mg (günde 1 defa) ile ritonavir 100 mg (günde 1 defa)

Fosamprenavir 700 mg (günde iki defa) ile ritonavir 100 mg (günde iki defa)

Lopinavir ile birlikte formüle edilmiş ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg veya 800 mg/200 mg

Sakinavir 1000 mg (günde iki defa) ile ritonavir 100 mg (günde iki defa) (daha önce antiretroviral tedavi almış hastalarda)

İlk tedavi 7 gün boyunca, Sakinavir 500 mg (günde iki defa) ile ritonavir 100 mg (günde iki defa). Daha sonra Sakinavir 1000 mg günde iki defa ile ritonavir 100 mg günde iki defa) (daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalarda)

Tipranavir 500 mg (günde iki defa) ile ritonavir 200 mg (günde iki defa) (ritonavir ile birlikte tipranavir daha önce tedavi almamış hastalarda kullanılmamalıdır.)

Darunavir 600 mg (günde iki defa) ile ritonavir 100 mg (günde iki defa) (daha önce antiretroviral tedavi almış hastalarda). Bazı antiretroviral tedavi uygulanan hastalarda, Darunavir 800 mg (günde bir defa) ile ritonavir 100 mg (günde bir defa) kullanılabilir. Daha önce antiretroviral tedavi almış hastalarda günlük doz bilgisi için darunavir KÜB'üne bakınız.

Darunavir 800 mg (günde bir defa) ile ritonavir 100 mg (günde bir defa) (daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalarda)

### **Çocuklar ve ergenler:**

İki yaş ve üstündeki çocuklar için ritonavir önerilmektedir. Başka dozaj önerileri için ritonavir ile birlikte uygulanması onaylanmış bulunan diğer PI'lerinin KÜB'lerine bakınız.

### **Özel popülasyonlar:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Ritonavir primer olarak karaciğerden metabolize edildiğinden, ritonavir, birlikte uygulandığı spesifik PI'ne bağlı olmak koşuluyla, renal yetersizliği olan hastalarda farmakokinetik bir güçlendirici olarak dikkatle kullanımı uygun olabilir. Ancak, ritonavirin renal klerensi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, renal yetersizliği olan hastalarda toplam klerensinde azalma olması beklenmemektedir. Renal yetersizliği olan hastalarda spesifik doz bilgisi için, birlikte uygulanan PI'nün KÜB'ne başvurulmalıdır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Ritonavir dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalara bir farmakokinetik güçlendirici olarak verilmemelidir (bkz Bölüm 4.3). Dekompanse olmayan, stabil, şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (Child Pugh Derecesi C) farmakokinetik çalışmalar mevcut olmadığından, birlikte uygulanan PI düzeylerinde artış olabileceğinden, ritonavir farmakokinetik bir güçlendirici olarak kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bir farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavir kullanımı için spesifik öneriler ritonavir ile birlikte uygulanan PI'ne bağlıdır. Bu hasta popülasyonunda spesifik doz bilgisi için, birlikte uygulanan PI'nün KÜB'ü incelenmelidir.

*Bir antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir:*

### **Yetişkinler:**

NORVİR Film Tablet önerilen dozajı günde iki defa ağız yoluyla 600 mg'dır (6 film tablet, toplam günde 1200 mg).

Tedaviye başlarken ritonavir dozunun tedrici olarak artırılması toleransın artmasına yardımcı olabilir. Tedaviye, üç günlük bir dönemde günde iki defa 300 mg (3 film tablet) ile başlanmalı ve 14 günden uzun olmayacak şekilde doz iki günlük aralarla, günde iki defa 100 mg (1 film tablet) artırılarak 600 mg'a kadar çıkılmalıdır. Hastalar günde iki defa 300 mg doz rejimini 3 günden daha uzun süre uygulamamalıdır.

**Çocuklar ve ergenler (2 yaş ve üstü):**

Çocuklarda önerilen NORVİR dozajı ağız yoluyla günde iki defa 350 mg/m<sup>2</sup> olup günde iki defa 600 mg dozu aşılmamalıdır. NORVİR 250 mg/m<sup>2</sup> dozunda başlanarak doz 2-3 günlük aralıklarla günde iki defa 50 mg/m<sup>2</sup> artırılmalıdır (lütfen NORVİR 80 mg/ml oral solüsyon KÜB'ne bakınız)

Büyük çocuklarda oral solüsyonun idame dozu için film tablete geçilmesi uygun olabilir.

Çocuklarda oral solüsyondan film tablete doz dönüşümü

<b>Oral solüsyon dozu</b>	<b>Tablet doz</b>
175 mg (2.2 ml) günde iki defa	200 mg sabah ve 200 mg akşam
350 mg (4.4 ml) günde iki defa	400 mg sabah ve 300 mg akşam
437.5 mg (5.5 ml) günde iki defa	500 mg sabah ve 400 mg akşam
525 mg (6.6 ml) günde iki defa	500 mg sabah ve 500 mg akşam

NORVİR, güvenlik ve etkinlik verilerinin yetersizliğinden dolayı, 2 yaşın altındaki çocuklar için önerilmemektedir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler****Böbrek yetmezliği:**

Bugün için, bu hasta popülasyonuna spesifik veriler bulunmadığından, spesifik dozaj önerilmesi mümkün değildir. Ritonavirin renal klerensi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, renal yetersizliği olan hastalarda toplam vücut klerensinde azalma beklenmemektedir. Ritonavir büyük ölçüde proteine bağlandığından, hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile anlamlı ölçüde uzaklaştırılması mümkün değildir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Ritonavir temelde karaciğer tarafından metabolize ve elimine edilmektedir. Farmakokinetik veriler hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasının gerekli olmadığını göstermektedir (bkz Bölüm 5.2). Ritonavir şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon**

NORVİR'in güvenliliği ve etkililiği 2 yaşın altındaki çocuklarda belirlenmemiştir. Mevcut veriler bölüm 5.1 ve bölüm 5.2'de tanımlanmıştır fakat pozoloji üzerine bir tavsiye yapılamamaktadır.

**Geriatrik popülasyon**

Farmakokinetik veriler yaşlı hastalar için dozun ayarlanmasının gerekli olmadığını göstermiştir (Bkz Bölüm 5.2).

**4.3 Kontrendikasyonlar**

NORVİR Film Tablet, ritonavire veya içinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Ritonavir, diğer PI'lerin farmakokinetik güçlendiricisi olarak kullanıldığında, kontrendikasyonlar için birlikte uygulanan proteaz inhibitörünün Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Ritonavir dekompanse karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak verilmemelidir.

*In vitro* ve *in vivo* çalışmalar ritonavirin CYP3A ve CYP2D6 aracılı biyotransformasyon reaksiyonları için kuvvetli bir inhibitör olduğunu kanıtlamıştır. Aşağıda belirtilen ilaçlar ritonavir ile birlikte kullanıldığında kontrendikedir ve aksi belirtilmedikçe, kontrendikasyonlar, ritonavirin birlikte uygulanan ilacın metabolizmasını inhibe etme potansiyeline ve bunun sonucunda birlikte uygulanan ilaca fazla maruz kalınması ile klinik olarak anlamlı istenmeyen etkilerin oluşması riskine bağlıdır.

Ritonavirin enzimi modüle edici etkisi doza bağımlı olabilir. Bazı ürünler için, kontrendikasyonlar ritonavir bir antiretroviral ajan olarak kullanılmasının bir farmakokinetik güçlendirici (ör. rifabutin ve vorikonazol) olarak kullanılmasına oranla daha ilgili olabilir.

İlacın Sınıfı	Sınıftaki yer alan İlaçlar	Rasyonel
<b>Birlikte kullanıldığından plazmada düzeyleri yükselen ilaçlar</b>		
$\alpha_1$ - Adrenoseptör Antagonistleri	Alfuzosin	Alfuzosinin plazma konsantrasyonlarında ciddi hipotansiyona yol açabilecek artış (bkz Bölüm 4.5)
Analjezikler	Petidin, piroksikam, propoksifen	Norpetidin, piroksikam ve propoksifenin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, ciddi solunum depresyonu veya hematolojik anormallikler veya bu ajanlara bağlı diğer ciddi advers etki oluşma riskinde artış.
Antianjinal	Ranolazin	Ranolazinin plazma konsantrasyonlarındaki artış sebebi ile ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonların potansiyelinde artış (bkz Bölüm 4.5)
Antikanser ajanlar	venetoklaks	Venetoklaksın plazma konsantrasyonlarındaki artış. Dozlama başlangıcında ve doz titrasyonu fazında tümör lizis sendromu riskinde artış (bkz Bölüm 4.5).
Antiaritmikler	Amiodaron, bepridil, dronedaron,enkainid, flekanid, propafenon, kinidin	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekanid, propafenon, kinidinin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, bu ajanlara bağlı aritmi riski ve diğer ciddi advers etkilerin oluşma riskinde artış.

Antibiyotikler	Fusidik Asit	Fusidik asit ve ritonavirin plazma konsantrasyonlarında artış.
Antifungaller	Vorikonazol	Ritonavir (günde iki kez veya daha fazla 400 mg) ve vorikonazolün birlikte kullanımı vorikonazolün plazma konsantrasyonlarında azalmaya neden olması ve olası etki kaybı nedeniyle kontrendikedir (bkz Bölüm 4.5).
Antihistaminikler	Astemizol, terfenadin	Astemizol ve terfenadinin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, bu ajanlara bağlı ciddi aritmi riskinde artış.
Anti-Gut Tedavileri	Kolşisin	Böbrek ve/veya karaciğer hasarı olan hastalarda yaşam tehdit edici ve/veya ciddi reaksiyon potansiyeli (bkz Bölüm 4.4 ve 4.5).
Antimikobakteriyeller	Rifabutin	Ritonavirin (günde iki kez 500 mg) antiretroviral ajan olarak rifabutin ile birlikte kullanımının, rifabutinin serum konsantrasyonlarında artışa neden olması ve üveit dahil advers reaksiyonların oluşum riski (bkz Bölüm 4.4). Ritonavirin rifabutinle birlikte farmakokinetik güçlendirici olarak kullanımı ile ilgili öneriler Bölüm 4.5'te sunulmaktadır.
Antipsikotikler, Nöroleptikler	Lurasidon	Lurasidonun plazma konsantrasyonlarındaki artış sebebi ile ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonların potansiyelinde artış (bkz Bölüm 4.5)
	Klozapin, pimozid	Klozapin ve pimozidin plazma konsantrasyonlarında artış. Böylece, ciddi hematolojik anormalliklerin oluşum riski veya bu ajanlara bağlı diğer ciddi advers etki oluşumunda artış.
	Ketiapin	Ketiapin plazma konsantrasyonlarında komaya yol açabilecek artış. Ketiapin ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz Bölüm 4.5).
Ergot Türevleri	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Ergot türevlerinin plazma konsantrasyonlarında artış vazospazm ve iskemi dahil akut ergot toksisitesine yol açar.
Prokinetikler (GI motilite ajanı)	Sisaprid	Sisapridin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, bu ajana bağlı ciddi aritmi riskinde artış.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri	Lovastatin, simvastatin	Lovastatin ve simvastatinin plazma konsantrasyonlarında artış; bu nedenle rabdomiyoliz dahil miyopati riskinde artış (bkz Bölüm 4.5).
PDE5 inhibitörleri	Avanafil	Avanafilin plazma konsantrasyonlarında artış (bkz Bölüm 4.4 ve 4.5).
	Sildenafil	Sadece pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisi için kullanıldığında kontrendikedir. Sildenafilin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, sildenafil ile ilişkili advers etki potansiyelinde (hipotansiyon ve senkop dahil) artış. Erektile disfonksiyonu olan hastalarda sildenafille birlikte kullanımı için bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5.
	Vardenafil	Vardenafil plazma konsantrasyonlarında artış (bkz Bölüm 4.4 ve 4.5).
Sedatifler/hipnotikler	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurozepam, oral midazolam ve triazolam	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam ve triazolamın plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, bu ajanlara bağlı aşırı sedasyon ve solunum depresyonu riskinde artış. (Parenteral yolla uygulanan midazolam için dikkat edilmelidir, bkz Bölüm 4.5).
<b>Plazmada ritonavir düzeyinin azalması</b>		
Bitkisel Ürünler	St. John's Worth ( <i>hypericum perforatum</i> , Sarı Kantaron)	Ritonavirin plazma konsantrasyonlarında azalma ve klinik etkilerinde azalma riski (bkz Bölüm 4.5).

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ritonavir HIV-1 enfeksiyonu ya da AIDS hastalığını tedavi etmez. Ritonavir veya diğer antiretroviral ilaçları kullanan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar veya HIV-1'in diğer komplikasyonları gelişmeye devam edebilir. Antiretroviral tedavi ile yapılan etkili viral süpresyonun cinsel temas yoluyla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanırken, rezidüel risk göz ardı edilemez. Bulaşma riskinin önlenmesi için ulusal kılavuzlar doğrultusunda tedbirler alınmalıdır.

Ritonavir, diğer PI'ler ile birlikte farmakokinetik güçlendirici olarak kullanıldığında, ilgili PI için uyarılar ve önlemlerin tüm detayları dikkate alınmalıdır, bu nedenle ilgili PI'nın Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurulmalıdır.

*Bir antiretroviral madde veya bir farmakokinetik güçlendirici olarak kullanılan ritonavir*

### **Kronik diyare veya malabsorpsiyonlu hastalar**

Diyare meydana geldiğinde yakından izlem önerilir. Ritonavir tedavisi sırasında, göreceli olarak sık görülen diyare ritonavir veya diğer birlikte kullanılan ilaçların emilim veya etkililiğini (azalan uyum nedeniyle) bozabilir. Ritonavir kullanımı ile ilişkilendirilen ciddi sürekli kusma ve/veya diyare ayrıca renal fonksiyonu da bozabilir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilmektedir.

### **Hemofili**

PI'leriyle tedavi edilen tip A ve B hemofili hastalarında spontan deri hematomları ve hemartrozları dahil kanama artışı rapor edilmiştir. Bazı hastalarda ilave faktör VIII verilmiştir. Bildirilen olguların yarısından fazlasında PI'leriyle tedaviye devam edilmiş veya tedavi kesilmişse yeniden başlanmıştır. Etki mekanizması açıklanmış değilse de nedensel bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle, hemofili hastaları kanama artışı olasılığının farkında olmalıdırlar.

### **Kilo ve Metabolik Parametreler**

Antiretroviral tedavi süresince kiloda, kan lipitleri ve glikoz seviyelerinde artış meydana gelebilir. Bu tür değişiklikler hastalık kontrolü ve yaşam tarzıyla ilişkili olabilir. Lipitler için bazı durumlarda tedavi etkisine dair kanıt olsa da, kilo artışının belirli bir tedaviyle ilişkisine dair güçlü bir kanıt mevcut değildir. Kan lipitleri ve glikozun izlenmesinde, HIV için yapılan belirlenmiş tedavi kılavuzları referans olarak alınır. Lipit bozuklukları klinik olarak uygun şekilde yönetilmelidir.

### **Pankreatit**

Pankreatiti düşündüren klinik semptomlar (bulantı, kusma, abdominal ağrı) veya laboratuvar değerlerinde anormallikler (artan serum lipaz veya amilaz değerleri) görülmesi durumunda pankreatit göz önüne alınmalıdır. Bu belirti veya semptomların görüldüğü hastalar değerlendirilmeli ve pankreatit tanısı konulursa NORVİR tedavisi kesilmelidir (bkz Bölüm 4.8).

### **İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu**

Antiretroviral tedavi kombinasyonunun (CART) başlangıç fazı sırasında, şiddetli immün yetmezliği olan HIV-enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı bir inflamatuvar tepki ortaya çıkabilir ve bu durum ciddi klinik durumlara veya semptomlarda alevlenmeye neden olabilir. Tipik şekilde bu reaksiyonlar CART kullanımına başlanmasından sonraki ilk birkaç hafta veya ayda gözlenmiştir. İlgili örnekler; sitomegalovirüs retiniti, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve pnömosistis jiroveci pnömonidir. Tüm inflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavi uygulanmalıdır.

İmmün rekonstitüsyon sırasında, otoimmün hastalıklar (Grave's hastalığı, gibi) bildirilmiştir. Ancak zamanı daha fazla değişkendir ve tedavi başladıktan aylar sonra ortaya çıkabilir.

### **Karaciğer hastalığı**

Ritonavir, dekompanse karaciğer hastalığı bulunan kişilere verilmemelidir (bkz Bölüm 4.2). Kronik hepatit B veya C bulunan veya antiretroviral kombinasyon tedavisi gören hastalarda, şiddetli ve potansiyel ölümcül hepatik yan etki riski artmaktadır. Hepatit B veya

C hastaları için eşzamanlı antiviral tedavi kullanılması durumunda bu ilaçlar için ilgili KÜB'e bakınız.

Kronik aktif hepatit dahil önceden karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda antiretroviral kombinasyon tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonu anomalilerinin sıklığı artmakta olup bu hastalar standart uygulamaya göre izlenmelidir. Bu hastalarda kötüleşen karaciğer hastalığı kanıtları mevcutsa tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

### **Yağ dağılımında değişme**

HIV hastalarında antiretroviral kombinasyon tedavisi (CART) vücut yağının dağılımında değişim ile (lipodistrofi) ilişkilendirilmiştir. Bu durumun uzun süreli sonuçları henüz bilinmemektedir. Mekanizmalara ilişkin bilgiler eksiktir. Viseral lipomatoz, PI'ler, lipoatrofi ve nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar) arasında bağlantı olduğu hipotez kurulmuştur. Yaşlılık gibi bireysel faktörler daha uzun süre antiretroviral tedavi süresi gibi ilaçla ilişkili faktörler ve buna bağlı metabolik bozukluklar, daha yüksek lipodistrofi riski ile ilişkilendirilmiştir. Klinik muayene, yağ dağılımındaki değişimin fiziksel belirtilerinin değerlendirilmesini içermelidir. Açlık serum lipid ve kan glukozu ölçümü yapılmalıdır. Lipid bozuklukları klinik açıdan uygun biçimde tedavi edilmelidir (bkz Bölüm 4.8).

### **Böbrek hastalığı**

Ritonavirin renal klerensi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, renal yetersizliği olan hastalarda toplam vücut klerensinde azalma beklenmemektedir (bkz Bölüm 4.2).

Klinik uygulamada (bkz Bölüm 4.8), tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte kullanımda böbrek bozukluğu, böbrek yetmezliği, artmış kreatinin, hipofosfatem, proksimal tübülopati (Fanconi sendromu dahil) bildirilmiştir.

### **Osteonekroz**

Etiyolojinin multifaktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosüpresyon, daha yüksek vücut kitle endeksi dahil) olduğunun düşünülmesine karşın, ilerlemiş HIV-hastalığı ve/veya antiretroviral kombinasyon tedavisine (CART) uzun süreli maruziyeti bulunan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Hastalar eklem ağrısı ve sızısı, eklemlerde sertlik veya hareket etmede zorlanma yaşarlarsa tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

### **PR aralığında uzama**

Ritonavirin bazı sağlıklı erişkin hastalarda PR aralığının orta düzeyde asemptomatik uzamasına neden olduğu gösterilmiştir. Ritonavir alan hastalarda, temelde yapısal kalp hastalığı olan ve iletim sisteminde önceden var olan anormalliği bulunan hastalarda veya PR aralığını uzatıcı ilaçlar (verapamil veya atazanavir gibi) alan hastalarda, ritonavir alımıyla ikinci veya üçüncü derece atrioventriküler blok geliştiği bildirilmiştir. NORVİR bu hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır (bkz Bölüm 5.1).

### **Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler**

Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir



Ritonavir antiretroviral ajan olarak kullanıldığında aşağıdaki uyarılar ve önlemler göz önünde bulundurulmalıdır. Ritonavir, 100 mg 200 mg düzeyinde bir farmakokinetik güçlendirici olarak kullanıldığında aşağıdaki uyarı ve önlemlerin geçerli olacağı varsayılmaz. Ritonavir bir farmakokinetik güçlendirici olarak kullanıldığında, ilgili PI için uyarılar ve önlemlerin tüm detayları dikkate alınmalıdır; bu nedenle ilgili PI'nın Kısa Ürün Bilgisi'ne, bölüm 4.4'e, aşağıdaki bilgilerin geçerli olup olmadığını belirlemek için başvurulmalıdır.

#### PDE5 inhibitörleri

Ritonavir alan hastalarda erektil disfonksiyon tedavisi için sildenafil veya tadalafil reçete edilirken özellikle dikkat edilmelidir. Ritonavirin bu tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmasının, bu tıbbi ürünlerin konsantrasyonlarını önemli derecede arttırması beklenmektedir ve bu uygulama hipotansiyon ve uzun süreli ereksiyon gibi bağlantılı advers reaksiyonlara yol açabilir (bkz Bölüm 4.5). Avanafil veya vardenafil'in ritonavirle birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3). Sildenafilin ritonavirle birlikte kullanımı pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).

#### HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan simvastatin ve lovastatin, metabolizma için CYP3A'ya oldukça bağımlıdır; bu nedenle ritonavirin simvastatin veya lovastatin ile konkomitan kullanımı, rabdomiyolizi kapsayan yüksek miyopati riski nedeniyle önerilmemektedir. Ritonavirin, CYP3A tarafından daha düşük bir dereceye kadar metabolize edilen atorvastatin ile eş zamanlı kullanılması durumunda dikkatli olunmalı ve düşük dozlar göz önünde bulundurulmalıdır. Rosuvastatin eliminasyonu CYP3A'ya bağımlı değildir, diğer yandan ritonavirle birlikte kullanımda rosuvastatin maruziyetinde bir yükselme rapor edilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması net değildir, ancak transporter inhibisyonunun sonucu olabilir. Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir ile birlikte kullanıldığında en düşük atorvastatin veya rosuvastatin dozları uygulanmalıdır. Pravastatin ve fluvastatin metabolizması CYP3A'ya bağımlı değildir ve ritonavir ile etkileşimler beklenmemektedir. HMGCöA redüktaz inhibitörü ile tedavinin endike olması durumunda pravastatin veya fluvastatin önerilir (bkz Bölüm 4.5).

#### Kolşisin

Kolşisin ile birlikte ritonavir (bkz Bölüm 4.3 ve 4.5) gibi güçlü CYP3A inhibitörleriyle tedavi gören hastalarda yaşamı tehdit eden ve fatal ilaç etkileşimleri bildirilmiştir.

#### Digoksin

Ritonavir ile digoksinin birlikte uygulanmasının digoksin düzeylerini artırması beklendiğinden, digoksin alan hastalarda ritonavir reçete edilirken özellikle dikkat edilmelidir. Yükselen digoksin düzeyleri zaman içerisinde düşebilir (bkz Bölüm 4.5).

Halihazırda digoksin alan hastalarda ritonavire başlandığında, digoksin dozu hastanın normal dozunun yarısına düşürülmeli ve ritonavir ve digoksinin birlikte uygulamasına başlandıktan sonra birkaç hafta boyunca hastalar normalden daha yakın olarak takip edilmelidir.

Halihazırda ritonavir alan hastalarda digoksine başlandığında, digoksine normalden daha kademeli olarak başlanmalıdır. Digoksin düzeyleri, klinik, elektrokardiyografik ve digoksin

düzeyi bulgularına dayanarak gerekli şekilde yapılan doz ayarlamaları ile bu süre içerisinde normalden daha yoğun olarak izlenmelidir.

#### Etinil estradiol

Ritonavir, estradiol içeren kontraseptiflerle birlikte uygulandığında etkiyi azaltabildiğinden ve üterin kanama profilini değiştirebildiğinden, terapötik veya düşük dozlarda ritonavir uygularken bariyer veya diğer hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Glukokortikoidler

Tedavinin potansiyel faydasının, Cushing sendromu ve adrenal supresyon dahil olmak üzere sistemik kortikosteroid etkilerinin riskinden ağır basmadığı müddetçe, ritonavirin, flutikazon veya CYP3A4 ile metabolize edilen diğer glukokortikoidlerle birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz Bölüm 4.5).

#### Trazodon

Ritonavir trazodon alan hastalarda reçete edilirken özellikle dikkat edilmelidir. Trazodon, bir CYP3A4 substratıdır ve ritonavirin birlikte kullanımının trazodon düzeylerini artırması beklenmektedir. Sağlıklı deneklerdeki tek doz etkileşim çalışmalarında bulantı, baş dönmesi, hipotansiyon ve senkop gibi advers reaksiyonlar gözlenmiştir (bkz Bölüm 4.5).

#### Rivaroksaban

Yüksek kanama riski nedeniyle rivaroksaban alan hastalarda ritonavir kullanımı önerilmemektedir (bkz Bölüm 4.5).

#### Riosiguat

Riosiguat maruziyetindeki potansiyel artış nedeniyle ritonavirin birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz Bölüm 4.5).

#### Vorapaksar

Vorapaksar maruziyetindeki potansiyel artış nedeniyle ritonavirin birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz Bölüm 4.5).

#### Bedakulin

Proteaz inhibitörleri gibi kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri, bedakulin ile ilişkili advers reaksiyonların görülme riskini potansiyel olarak artıracak bedakulin maruziyetinde artışa neden olabilir. Bu sebeple, ritonavir ile birlikte bedakulin kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak sağlanacak faydanın risklerin üzerinde olması durumunda, ritonavir ile birlikte bedakulin dikkatli kullanılmalıdır. Daha sık elektrokardiyogram ile izlem ve transaminaz izlem tavsiye edilmektedir (bkz Bölüm 4.5 ve bedakulin kısa ürün bilgisi).

#### Delamanid

Delamanidin CYP3A'nın güçlü bir inhibitörü (ritonavir) ile birlikte alınması, QTc uzamasıyla ilişkili delamanid metabolitine maruziyeti artırabilir. Bu nedenle, delamanid ve lopinavir/ritonavirin birlikte kullanılması gerektiğinde tüm delamanid tedavisi süresince çok sık EKG izlemi tavsiye edilmektedir (bkz Bölüm 4.5 ve Delamanid Kısa Ürün Bilgisi).

Farmakokinetik güçlendirici olarak kullanılan ritonavir

Düşük dozlu ritonavirle birlikte uygulanan HIV proteaz inhibitörlerinin etkileşim profilleri, birlikte uygulanan spesifik proteaz inhibitörüne bağlıdır.

Mekanizmaların ve PI'lerin etkileşim profiline katkıda bulunan potansiyel mekanizmaların tanımı için Bölüm 4.5'e bakınız. İlgili güçlendirilmiş PI için ayrıca Kısa Ürün Bilgilerini gözden geçiriniz.

#### *Sakinavir*

Günde iki kez 100 mg'dan yüksek ritonavir dozları kullanılmamalıdır. Yüksek ritonavir dozlarının, yüksek advers reaksiyon insidansı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Sakinavir ve ritonavirin birlikte kullanımı, özellikle önceden karaciğer hastalığı olan hastalarda temel olarak diyabetik ketoasidoz ve karaciğer bozuklukları olmak üzere şiddetli advers reaksiyonlara neden olmuştur. Sakinavir/ritonavir ve rifampisin'in birlikte verilmesi durumunda, yüksek hepatotoksisite (yüksek hepatik transaminaz olarak bulunan) riski nedeniyle sakinavir/ritonavir, rifampisin ile birlikte verilmemelidir (bkz Bölüm 4.5).

#### *Tipranavir*

Tipranavirin 200 mg ritonavir ile birlikte uygulanması, bazı fataliteleri de kapsayan klinik hepatit ve hepatik dekompenstasyon raporları ile bağlantılıydı. Kronik hepatit B veya hepatit C koenfeksiyonu olan hastalarda yüksek hepatotoksisite riski olduğundan, bu hastalarda ayrıca dikkat edilmelidir.

Günde iki kez 200 mg'dan daha düşük ritonavir dozları, kombinasyonun etkililik profilini değiştirebileceğinden kullanılmamalıdır.

#### *Fosamprenavir*

Fosamprenavirin günde iki kez 100 mg'dan daha yüksek dozlarda ritonavirle birlikte uygulanması klinik olarak değerlendirilmemiştir. Yüksek ritonavir dozlarının kullanımı, kombinasyonun güvenilirlik profilini değiştirebileceğinden, önerilmemektedir.

#### *Atazanavir*

Atazanavirin günde bir kez 100 mg'dan daha yüksek dozlarda ritonavirle birlikte uygulanması klinik olarak değerlendirilmemiştir. Yüksek ritonavir dozlarının kullanımı, atazanavirin güvenilirlik profilini değiştirebileceğinden (kardiyak etkiler, hipobilirubinemi) önerilmemektedir. Yalnızca atazanavir ile ritonavir efavirenz ile birlikte uygulandığında, ritonavirin günde bir kez 200 mg'a doz artışı göz önünde bulundurulabilir. Bu durumda yakın klinik izleme garanti edilmelidir. Atazanavire yönelik ayrıntılı bilgi için Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

*Bir farmakokinetik güçlendirici olarak veya bir antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir*

Ritonavirin birkaç CYP izoformuna yüksek afinitesi vardır ve şu sırayla oksidasyonu inhibe edebilirler: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir ile primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen ilaçların birlikte uygulanması diğer ilacın plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanarak terapötik ve advers etkilerini artırabilir veya uzatabilir. Seçilmiş ilaçlar için (ör. alprazolam) ritonavirin CYP3A4 üzerindeki inhibitör etkileri zamanla azalabilir. Ritonavirin ayrıca P-glikoproteine (P-gp'e) yüksek afinitesi vardır ve bu transporterini inhibe

edebilir. Ritonavirin (diğer PI'leriyle birlikte veya olmaksızın) P-glikoprotein aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi zamanla azalabilir (ör. digoksin ve feksofenadin-bkz. aşağıda tablo “Ritonavirin non-antiretroviral ilaçlar üzerindeki etkileri”). Ritonavir CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 yoluyla glukuronidasyon ve oksidasyonu indükleyerek bu yollarla metabolize olan bazı ilaçların biyotransformasyonunu artırır ve bu tip ilaçlara sistemik maruz kalışın azalmasıyla sonuçlanarak bunların terapötik etkileri azaltabilir veya kısaltabilir.

Ritonavirin farmakokinetik güçlendirici olarak kullanıldığı durumlarda ilaç etkileşimleriyle ilgili önemli bilgiler birlikte uygulanan PI'lerinin KÜB'ünde de mevcuttur.

#### *Ritonavir düzeylerini etkileyen ilaçlar*

Ritonavirin serum düzeyleri Sarı Kantaron (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*) içeren bitkisel ürünlerin eş zamanlı kullanılmasıyla azalabilir. Bunun nedeni sarı kantaron tarafından ilacı metabolize eden enzimlerin indüklenmesidir. Sarı kantaron içeren bitkisel ürünler ritonavirle birlikte kullanılmamalıdır. Bir hasta zaten sarı kantaron alıyorsa, sarı kantaron kesilmeli ve mümkünse virus düzeylerine bakılmalıdır. Ritonavir düzeyleri sarı kantaron kesilince yükselebilir.

Ritonavir dozunun ayarlanması gerekebilir. Sarı kantaron (bkz Bölüm 4.3) tedavisini kestikten sonra en az 2 hafta boyunca indükleyici etki sürebilir.

Ritonavirin serum düzeyleri birlikte uygulanan ilaçlardan (ör. delavirdin, efavirenz, fenitoin ve rifampisin) etkilenebilir. Bu etkileşimler aşağıdaki ilaç etkileşim tablolarında belirtilmektedir.

#### *Ritonavir kullanımından etkilenen ilaçlar*

Ritonavir ile proteaz inhibitörleri, proteaz inhibitörlerinin dışındaki antiretroviral ajanlar ve diğer non-antiretroviral ilaçların etkileşimleri aşağıdaki tablolarda listelenmektedir.

<b>İlaç Etkileşimleri – Ritonavir ve Proteaz Inhibitörleri</b>					
<b>Birlikte uygulanan ilaç</b>	<b>Birlikte uygulanan ilacın dozu (mg)</b>	<b>NORVİR dozu (mg)</b>	<b>Kullanılan ilaç</b>	<b>EAA</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
Amprenavir	600 mg 12 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	Amprenavir <sup>2</sup>	↑ %64	↑ 5 katı
	Ritonavir amprenavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Klinik çalışmalar günde iki kez 600 mg amprenavir ile günde iki kez 100 mg ritonavir uygulamasının güvenilirlik ve etkililiğini doğrulamıştır. Daha fazla bilgi, amprenavir KÜB'ünde mevcuttur.				
Atazanavir	300 mg 24 saatte bir	100 mg 24 saatte bir	Atazanavir	↑ %86	↑ 11 katı
			Atazanavir <sup>1</sup>	↑ 2 katı	↑ 3-7 katı
Ritonavir atazanavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Klinik çalışmalar günde bir kez 300 mg atazanavir ile günde bir kez 100 mg ritonavirin daha önce tedavi almış hastalarda güvenilirlik ve etkililiğini doğrulamıştır. Daha fazla bilgi, atazanavir KÜB'ünde mevcuttur.					
Darunavir	600 mg, tek	100 mg 12 saatte bir	Darunavir	↑ 14 katı	

	Ritonavir darunavirin serum düzeylerini CYP3A inhibisyonu sonucunda yükseltir. Terapötik etkiyi sağlamak için darunavir ritonavirle birlikte verilmelidir. Günde iki kez 100 mg üzerindeki ritonavir dozları darunavirle incelenmemiştir. Daha fazla bilgi, darunavir KÜB'ünde mevcuttur.				
Fosamprenavir	700 mg 12 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	Amprenavir	↑ 2.4 katı	↑ 11 katı
	Ritonavir amprenavirin (fosamprenavirden) serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Terapötik etkisini sağlamak için Fosamprenavir ritonavirle birlikte verilmelidir. Klinik çalışmalar günde iki kez 700 mg fosamprenavir günde bir kez 100 mg ritonavirin güvenlik ve etkililiğini doğrulamıştır. Günde iki kez 100 mg üzerindeki Ritonavir dozları fosamprenavirle incelenmemiştir. Daha fazla bilgi, fosamprenavir KÜB'ünde mevcuttur.				
Indinavir	800 mg 12 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	Indinavir <sup>3</sup>	↑ %178	belirtilmemiş
			Ritonavir	↑ %72	belirtilmemiş
	400 mg 12 saatte bir	400 mg 12 saatte bir	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4 katı
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir indinavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Bu kombinasyonun uygun dozları güvenlik ve etkililik açısından belirlenmemiştir. Günde iki kez 100 mg üstü dozlarla ritonavir kaynaklı farmakokinetik güçlendirmenin minimal faydası elde edilir. Ritonavirle (100 mg günde iki kez) indinavirin (800 mg günde iki kez) birlikte uygulanması böbrek taşı riskini artırabileceği için dikkat gerektirir.					
Nelfinavir	1250 mg 12 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	Nelfinavir	↑ %20 ila 39	belirlenmemiş
	750 mg, tek	500 mg 12 saatte bir	Nelfinavir	↑ %152	belirlenmemiş
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir nelfinavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Bu kombinasyonun uygun dozları güvenlik ve etkililik açısından belirlenmemiştir. Günde iki kez 100 mg üstü dozlarla ritonavir kaynaklı farmakokinetik artırımın minimal faydası elde edilir.					
Sakinavir	1000 mg 12 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	Sakinavir <sup>4</sup>	↑ 15-katı	↑ 5-katı
			Ritonavir	↔	↔
	400 mg 12 saatte bir	400 mg 12 saatte bir	Sakinavir <sup>4</sup>	↑ 17-katı	belirlenmemiş
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir sakinavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Sakinavir sadece ritonavirle birlikte kombinasyon olarak verilmelidir. Günde iki kez 100 mg ritonavirle birlikte günde iki kez 1000 mg sakinavir, ritonavir almadan günde üç kez 1200 mg sakinavirle elde edilen 24 saatlik uygulamanın etkisine benzemektedir. Günde bir kez 600 mg rifampisin ve 1000 mg sakinavirin günde iki kez 100 mg ritonavirle etkileşimini sağlıklı gönüllülerde araştıran bir klinik çalışmada, 1 ila 5 gün birlikte uygulamadan sonra transaminazların normal üst sınırın >20 katına yükseldiği ağır hepatosellüler toksisite gözlenmiştir. Ağır hepatotoksisite riski nedeniyle, sakinavir/ritonavir rifampisinle birlikte verilmemelidir. Daha fazla bilgi, sakinavir KÜB'ünde mevcuttur.					
Tipranavir	500 mg 12 saatte bir	200 mg 12 saatte bir	Tipranavir	↑ 11 katı	↑ 29 katı
			Ritonavir	↓ %40	belirlenmemiş
Ritonavir tipranavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Terapötik etkileri sağlamak için, Tipranavir düşük doz ritonavirle birlikte verilmelidir. Günde iki kez 200 mg'ın altında ritonavir dozları kombinasyonun etkililiğini değiştirebileceği için tipranavirle birlikte kullanılmamalıdır. Daha fazla bilgi, tipranavir KÜB'ünde mevcuttur.					

<sup>1.</sup> Tek başına günde bir kez 400 mg atazanavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı <sup>2.</sup> Tek başına günde iki kez 1200 mg amprenavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı. <sup>3.</sup> Tek başına günde üç kez 800 mg indinavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı <sup>4.</sup> Tek başına günde üç kez 600 mg sakonavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı.					
İlaç Etkileşimleri – Proteaz İnhibitörleri dışındaki Antiretroviral Ajanlarla Ritonavir					
Birlikte Uygulanan İlaç	Birlikte Uygulanan İlacın Dozu (mg)	NORVİR Dozu (mg)	Kullanılan ilaç	EAA	C <sub>min</sub>
Didanosin	200 mg 12 saatte bir	200 mg didanosine kullanımından 2 saat sonra 600 mg 12 saatte bir	Didanosin	↓%13	↔
			Ritonavirin gıdalarla alınması önerildiği ve didanosinin aç karnına alınması gerektiği için, iki ilaç 2.5 saat arayla alınmalıdır. Doz değişiklikleri gerekmemelidir		
Delavirdin	400 mg 8 saatte bir	600 mg 12 saatte bir	Delavirdin <sup>1</sup>	↔	↔
			Ritonavir	↑%50	↑%75
Geçmiş verilerle karşılaştırmaya dayanarak, delavirdin farmakokinetiğinin ritonavirden etkilenmemiş olduğu görülmüştür. Delavirdinle birlikte kullanıldığında, ritonavir dozunun azaltılması düşünülebilir					
Efavirenz	600 mg 24 saatte bir	500 mg 12 saatte bir	Efavirenz	↑%21	
			Ritonavir	↑%17	
Efavirenz bir antiretroviral ajan olarak kullanılan ritonavirle birlikte uygulandığında advers reaksiyonların sıklığında (ör, baş dönmesi, bulantı, paresteziler) ve laboratuvar testlerindeki anormalliklerde (karaciğer enzimlerinin yükselmesi) artış gözlenmiştir					
Maravirok	100 mg 12 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	Maravirok	↑%161	↑%28
			Ritonavir maravirok'un plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Ritonavir ile birlikte kullanıldığında maravirok dozu azaltılmalıdır. Daha fazla bilgi, maravirok KÜB'ünde mevcuttur.		
Nevirapin	200 mg 12 saatte bir	600 mg 12 saatte bir	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavirin nevirapinle birlikte kullanılması, nevirapin ve ritonavirin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı değişikliklere yol açmaz.					
Raltegravir	400 mg tek doz	100 mg 12 saatte bir	Raltegravir	↓%16	↓%1
			Ritonavirin raltegravir ile birlikte kullanılması, raltegravir düzeylerinde hafif düşüşlerle sonuçlanır.		
Zidovudin	200 mg 8 saatte bir	300 mg 6 saatte bir	Zidovudine	↓%25	Tespit edilmemiştir.
			Ritonavir zidovudinin glukuronidasyonunu indükleyerek zidovudin düzeylerinde hafif düşüşlerle sonuçlanabilir. Doz değişiklikleri gerekmemelidir.		
1. Paralel grup karşılaştırmasına dayalı.					
Birlikte uygulanan Non-antiretroviral İlaçlar üzerindeki Ritonavir Etkileri					
Birlikte Uygulanan İlaçlar	Birlikte Uygulanan İlacın Dozu (mg)	NORVİR Dozu (mg)	Birlikte Uygulanan İlacın Üzerindeki Etki EAA	Birlikte Uygulanan İlacın Üzerindeki Etki C <sub>maks</sub>	
<b>Alfa<sub>1</sub>-Adrenoreseptör Antagonisti</b>					
Alfuzosin	Ritonavirin alfuzosin ile birlikte kullanılması plazma konsantrasyonlarında				

	artışla sonuçlanabilir ve bu nedenle kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).			
<b>Amfetamin Türevleri</b>				
Amfetamin	Bir antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirin CYP2D6'yı inhibe etmesi olasıdır ve sonuç olarak amfetamin ve türevlerinin konsantrasyonlarını artırması beklenir. Bu ilaçlar ritonavirin antiretroviral dozlarıyla birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerinin dikkatle izlenmesi önerilir (bkz Bölüm 4.4).			
<b>Analjezikler</b>				
Buprenorfin	16 mg 24 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	↑ % 57	↑ %77
Norbuprenorfin			↑ % 33	↑ % 108
Glukronid metabolitleri	Buprenorfin ve aktif metabolitinin yükselen plazma düzeyleri opioide toleranslı hasta grubunda klinik olarak anlamlı farmakodinamik değişikliklere yol açmamıştır. Bu nedenle ikisi birlikte kullanıldığında buprenorfin veya ritonavir dozunun ayarlanması gerekmez. Ritonavir bir diğer proteaz inhibitörü ve buprenorfinle birlikte kullanıldığında, spesifik doz bilgisi için birlikte uygulanan proteaz inhibitörünün kısa ürün bilgisi gözden geçirilmelidir.			
Petidin, piroksikam, propoksifen	Ritonavirin birlikte kullanılmasının petidin, piroksikam ve propoksifenin plazma konsantrasyonlarını artırma olasılığı nedeniyle <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3).			
Fentanil	Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak fentanilin plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir. Fentanil ritonavirle birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin (solunum depresyonu dahil) dikkatle izlenmesi önerilir.			
Metadon <sup>1</sup>	5 mg, tek doz	500 mg 12 saatte bir	↓ %36	↓ % 38
	Ritonavir bir antiretroviral ajan olarak veya bir farmakokinetik güçlendirici olarak birlikte kullanılırken glukuronidasyon nedeniyle metadon dozunun artırılması gerekebilir. Doz ayarlaması hastanın metadon tedavisine verdiği cevabına dayanarak düşünülmelidir.			
Morfin	Bir antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavirin birlikte kullanımıyla glukuronidasyonun indüksiyonu nedeniyle morfin düzeyleri azalabilir.			
<b>Antianjinal</b>				
Ranolazin	Ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeni ile ranolazinin konsantrasyonlarında artış beklenmektedir. NORVİR ve ranolazinin birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3)			
<b>Antiarritmikler</b>				
Amiodaron, bepridil, dronedaron enkainid, flekanid, propafenon, kinidin	Ritonavirin amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekanid, propafenon ve kinidin ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanacağı için <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3).			
Digoksin	0.5 mg tek IV doz	300 mg 12 saatte bir, 3 gün	↑ %86	belirtilmemiş
	0.4 mg tek oral doz	200 mg 12 saatte bir, 13 gün	↑ %22	↔
	Bu etkileşim, antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir tarafından, digoksinin P-glikoprotein kaynaklı hücre dışına atılmasının modifikasyonuna bağlı olabilir. İndüksiyon geliştikçe ritonavir alan hastalarda gözlenen artmış digoksin düzeyleri zamanla düşebilir (bkz Bölüm 4.4).			
<b>Antiastringent</b>				
Teofilin <sup>1</sup>	3 mg/kg 8 saatte bir	500 mg 12 saatte bir	↓ % 43	↓ % 32
	CYP1A2'nin indüksiyonu nedeniyle ritonavir birlikte uygulandığında teofilinin dozunun artırılması gerekebilir.			
<b>Antikanser ajanlar</b>				
Afatinib	20 mg, tek doz	200 q12s/1s önce	↑ %48	↑ %39
	40 mg, tek doz	200 q12s/ birlikte	↑ %19	↑ %4

		alınmış		
	40 mg, tek doz	200 q12s/6s sonra	↑%11	↑%05
	Serum konsantrasyonları ritonavir ile Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) ve akut P-gp inhibisyon nedeniyle yükselebilir. EAA ve C <sub>maks</sub> 'teki artışın kapsamı, ritonavir uygulamasının zamanlamasına bağlıdır. Afatinib NORVİR ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. (afatinib KÜB'e bakınız). Afatinible ilgili ilaç advers reaksiyonları izlenir.			
Seritinib	Serum konsantrasyonları ritonavir ile CYP3A ve P-gp inhibisyonu nedeniyle yükselebilir. Seritinib NORVİR ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Dozaj ayarlama önerileri için seritinib KÜB'e bakınız. Ceritinible ilgili ilaç advers reaksiyonları izlenir.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Ritonavirle birlikte uygulandığında serum konsantrasyonları yükselerek advers reaksiyonların sıklığında artış potansiyeliyle sonuçlanabilir.			
Venetoklaks	Ritonavirin yol açtığı CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonlarında artış olabilir. Bu artış, doz başlangıcında ve "ramp-up" fazında tümör lizis sendromu riskinde artışla sonuçlanabilir. (bkz. Bölüm 4.3 ve venetoklaks KÜB) Ramp-up fazını tamamlamış ve günlük venetoklaks dozu sabit olan hastalarda güçlü CYP3A inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında venetoklaks dozu en az % 75 azaltılmalıdır (Dozaj ayarlaması için venetoklaks KÜB'e bakınız.).			
<b>Antikoagulan</b>				
Rivaroksaban	10 mg, tek doz	600 mg 12 saatte bir	↑%153	↑%55
	CYP3A ve P-gp'nin inhibisyonu, rivaroksabanın farmakodinamik etkilerinin artmasına ve plazma konsantrasyonlarında artışa yol açarak artan kanama riskine neden olabilir. Bu nedenle, rivaroksaban kullanan hastalarda ritonavir önerilmemektedir.			
Vorapaksar	Serum konsantrasyonları ritonavir ile CYP3A'nın inhibisyonu nedeniyle artabilir. Vorapaksarın NORVİR ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz Bölüm 4.4 ve vorapaksar KÜB'e bakınız).			
Warfarin	5 mg, tek doz	400 mg 12 saatte bir		
S-Warfarin			↑%9	↓%9
R-Warfarin			↓%33	↔
	CYP1A2 ve CYP2C9'un indüksiyonu R- warfarin düzeylerinde azalmaya yol açarken, ritonavirle birlikte uygulandığında S- warfarin üzerinde küçük farmakokinetik etki gözlenir. Azalmış R-warfarin düzeyleri antikoagulyasyonda azalmaya yol açabilir, bu nedenle warfarin antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulandığında antikoagulan parametrelerin izlenmesi önerilir.			
<b>Antikonvülzanlar</b>				
Karbamazepin	Bir antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonucunda karbamazepinin plazma konsantrasyonlarının yükselmesi beklenir. Karbamazepin ritonavirle birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.			
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Bir farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir CYP2C9 ile oksidasyonu ve glukuronidasyonu indükler ve sonuç olarak antikonvülzanların plazma konsantrasyonlarını düşürmesi beklenir. Bu ilaçlar ritonavirle birlikte uygulandığında serum düzeylerinin veya terapötik etkilerinin dikkatle izlenmesi önerilir. Fenitoin ritonavirin serum düzeylerini düşürebilir.			
<b>Antidepresanlar</b>				
Amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin	Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirin CYP2D6'yı inhibe etmesi olasıdır ve sonuç olarak desipramin, imipramin, amitriptilin, nortriptilin, fluoksetin, paroksetin veya sertralinin konsantrasyonunu yükseltmesi beklenir. Bu ilaçlar ritonavirin antiretroviral dozlarıyla birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerinin dikkatle izlenmesi önerilir (bkz Bölüm 4.4).			
Desipramin	100 mg tek oral doz	500 mg, 12 saatte bir	↑%145	↑%22



	2-hidroksi metabolitinin EAA ve $C_{maks}$ 'ı, sırasıyla, %15 ve %67 azalmıştır. Bir antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulandığında desipramin dozunun azaltılması önerilir.			
Trazodon	50 mg tek oral doz	200 mg 12 saatte bir	↑ 2.4-katı	↑ %34
	Bir antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulandığında trazodone ile bağlantılı advers reaksiyonların sıklığında artış gözlenmiştir. Trazodon ritonavirle birlikte kullanılırsa, kombinasyon dikkatli kullanılmalı ve trazodon en düşük dozda başlatılıp klinik cevap ve tolerabilite izlenmelidir.			
<b>Antigut tedavileri</b>				
Kolşisin	Ritonavirle birlikte kullanıldığında, kolşisin konsantrasyonunun artması beklenir. Kolşisin ve ritonavir (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonu) ile tedavi gören böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bkz Bölüm 4.3 ve 4.4) hayatı tehdit eden ve ölümcül ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Reçeteleme bilgisi için lütfen KÜB'ne bakınız.			
<b>Antihistaminikler</b>				
Astemizol, terfenadin	Ritonavirin astemizol ve terfenadin ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir ve bu nedenle kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).			
Feksofenadin	Ritonavir bir antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulandığında P-glikoprotein kaynaklı feksofenadinin hücre dışına atılmasını modifiye ederek feksofenadinin konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Yükselen feksofenadin düzeyleri indüksiyon geliştikçe zamanla azalabilir.			
Loratadin	Bir antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir CYP3A'yı inhibe eder ve sonuç olarak loratadinin plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir. Loratadin ritonavirle birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.			
<b>Anti-enfektifler</b>				
Fusidik Asit	Ritonavirin hem fusidik asit hem de ritonavir ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanması olasıdır ve bu nedenle <b>kontrendikedir</b> (bkz. bölüm 4.3).			
Rifabutin <sup>1</sup>	günde 150 mg	500 mg 12 saatte bir	↑ 4-katı	↑ 2.5-katı
25-O-desasetil rifabutin metaboliti			↑ 38-katı	↑ 16-katı
	Rifabutin EAA'sındaki büyük artışa bağlı olarak, rifabutin antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulanması <b>kontrendikedir</b> (bkz. bölüm 4.3). Rifabutin dozunun haftada üç kez 150 mg'a düşürülmesi ritonavir farmakokinetik güçlendirici olarak birlikte kullanıldığında seçili PI'ler için endike olabilir. Birlikte uygulanan PI'lerinin KÜB'lerine spesifik öneriler için bakınız. Tüberkülozun HIV ile enfekte hastalardaki resmi kılavuz ilkelerine uyulmalıdır.			
Rifampisin	Rifampisin ritonavirin metabolize edilmesini uyarsa da, sınırlı veriler yüksek dozda ritonavir (günde iki kez 600 mg) rifampisinle uygulandığında, rifampisinin ek indükleyici etkisinin (ritonavirin kendi etkisi ile birlikte) küçük olduğunu ve yüksek doz ritonavir tedavisinde ritonavir düzeyleri üzerinde klinik olarak anlamlı etkisinin olmadığını göstermektedir. Ritonavirin rifampisin üzerindeki etkisi bilinmemektedir.			
Vorikonazol	200 mg 12 saatte bir	400 mg 12 saatte bir	↓ %82	↓ %66
	200 mg 12 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	↓ %39	↓ %24

	Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirle vorikonazolun birlikte uygulanması vorikonazol konsantrasyonlarındaki azalmaya bağlı olarak kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3). Hastaya olan risk/yarar oranının değerlendirilmesi vorikonazol kullanımını haklı kılmadığı sürece, vorikonazolun farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavirle kullanılmasından kaçınılmalıdır.			
Atovakon	Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirin birlikte kullanımının glukuronidasyonu indükleyerek atovakonun plazma konsantrasyonlarını düşürmesi beklenir. Atovakon ritonavirle birlikte uygulandığında serum düzeylerinin ve terapötik etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.			
Bedakulin	Sadece ritonavir ile birlikte etkileşim çalışması mevcut değildir. Tek doz bedakulin ve çoklu doz lopinavir/ritonavirin etkileşim çalışmasında bedakuline ait EAA %22 artmıştır. Bu artışın sebebi ritonavir olabilir ve uzun süreli birlikte kullanımda ifade edilenden daha fazla bir etki gözlenebilir. Bedakulinin advers reaksiyonlarının riski nedeniyle birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Sağlanacak faydanın risklerin üzerinde olması durumunda ritonavir ve bedakulin birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Daha sık elektrokardiyogram ile izlem ve transaminaz izlem tavsiye edilmektedir. (bkz Bölüm 4.4 ve bedakulin kısa ürün bilgisi)			
Klaritromisin	500 mg 12 saate bir	200 mg 8 saate bir	↑ %77	↑ %31
			↓ % 100	↓ % 99
14-OH klaritromisin metaboliti	Klaritromisinin geniş terapötik penceresi nedeniyle, renal fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılması gerekmemelidir. Günde 1 g'ın üstündeki klaritromisin dozları antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulanmamalıdır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda, klaritromisin dozunun azaltılması düşünülmelidir: kreatinin klerensi 30 ila 60 ml/dak olan hastalarda doz %50 azaltılmalıdır, kreatinin klerensi 30 ml/dak altında olan hastalarda doz %75 azaltılmalıdır.			
Delamanid	Sadece ritonavir ile etkileşim çalışması bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde 14 gün boyunca günde iki kez 100 mg delamanid ve günde iki kez 400mg/100mg lopinavir/ritonavir ilaç etkileşim çalışmasında,delamanid DM-6705 metabolitine maruziyet %30 artmıştır. DM-6705 ile bağlantılı QTc uzaması riskinden dolayı, delamanid ve lopinavir/ritonavirin birlikte kullanılması gerektiğinde tüm delamanid tedavisi süresince çok sık EKG izlemi tavsiye edilmektedir (bkz Bölüm 4.5 ve Delamanid Kısa Ürün Bilgisi).			
Eritromisin, itrakonazol	Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak eritromisin ve itrakonazolun plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir. Eritromisin veya itrakonazol ritonavirle birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.			
Ketokonazol	200 mg/gün	500 mg 12 saate bir	↑ 3.4-katı	↑ % 55
	Ritonavir ketokonazolun CYP3A ile metabolizmasını inhibe eder. Gastrointestinal ve hepatik advers reaksiyonların sıklığında artışa bağlı olarak, bir antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulandığında ketokonazol dozunun azaltılması düşünülmelidir.			
Sulfametoksazol/Trimetoprim <sup>2</sup>	800 mg/160 mg, tek doz	500 mg 12 saate bir	↓ % 20/ ↑ %20	↔
	Birlikte uygulandığında ritonavir tedavisi sırasında sulfametoksazol/trimetoprim doz değişikliği genel olarak gerekmez.			
<b>Antipsikotikler/ Nöroleptikler</b>				
Klozapin, pimozid	Ritonavirin birlikte uygulanması klozapin veya pimozid plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabilir ve bu nedenle <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3).			
Haloperidol,	Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirin CYP2D6'yı inhibe etmesi			

risperidon, tioridazin	olasıdır ve sonuç olarak haloperidol, risperidon ve tioridazin konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir. Bu ilaçlar ritonavirin antiretroviral dozlarıyla birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.			
Lurasidon	Lurasidonun plazma konsantrasyonlarındaki artış sebebi ile ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonların potansiyelinde artış (bkz Bölüm 4.5)			
Ketiapin	CYP3A'nın ritonavir ile inhibisyonu sebebiyle, ketiapin konsantrasyonlarının artması beklenir. Ketiapin ile ilişkili toksisiteyi arttırabileceğinden, NORVİR ve ketiapinin birlikte uygulanması <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3).			
<b>β2- adrenoseptör agonisti (uzun etkili)</b>				
Salmeterol	Ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak salmeterolun plazma konsantrasyonlarında belirgin bir yükselme beklenir. Bu nedenle, birlikte kullanım önerilmez.			
<b>Kalsiyum kanal antagonistleri</b>				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak kalsiyum kanal antagonistlerinin plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir. Bu ilaçlar ritonavirle birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.			
<b>Endotelin reseptör antagonistleri</b>				
Bosentan	Bosentanın ritonavir ile birlikte uygulanması bosentan maksimum kararlı hal konsantrasyonunu ( $C_{maks}$ ) ve eğri altında kalan alanı (EAA) artırabilir. Reçeteleme bilgisi için bosentanın KÜB'ne bakınız.			
Riosiguat	Serum konsantrasyonları ritonavir ile CYP3A ve P-gp'nin inhibisyonu nedeniyle artabilir. Riosiguatın NORVİR ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz Bölüm 4.4 ve riosiguat KÜB'e bakınız).			
<b>Ergot Türevleri</b>				
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Ritonavirin birlikte uygulanması ergot türevlerinin plazma konsantrasyonlarında yükselmeyle sonuçlanabileceği için <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3).			
<b>GI motilite ajanı (Prokinetik)</b>				
Sisaprid	Ritonavirin sisapridin ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarında yükselmeyle sonuçlanabileceği için <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3).			
<b>HCV Proteaz İnhibitörü</b>				
<b>Simeprevir</b>	200 mg günde bir kez	100 mg 12 saatte bir	7.2 katı ↑	4.7 katı ↑
	Ritonavir, CYP3A4 inhibisyonunun sonucu olarak simeprevir plazma konsantrasyonlarını artırır. Ritonavirin simeprevir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.			
<b>HMG Co-A Redüktaz İnhibitörleri</b>				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Lovastatin ve simvastatin gibi CYP3A metabolizmasına yüksek derecede bağımlı olan HMG Co-A redüktaz inhibitörleri bir antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulandığında plazma konsantrasyonlarında belirgin yükselme beklenir. Lovastatin ve simvastatinin artmış konsantrasyonları, hastalarda rabdomiyoliz gibi miyopatilere yatkınlık oluşturabileceği için, bu ilaçların ritonavirle kombinasyonu <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3). Atorvastatin metabolizma için CYP3A'ya daha az bağımlıdır. Rosuvastatin eliminasyonu CYP3A'ya bağımlı değil iken, ritonavirle birlikte kullanılırken rosuvastatine maruz kalışta artış bildirilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması açık değildir ancak transporter inhibisyonunun sonucu olabilir. Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulandığında, atorvastatin veya fluvastatinin mümkün olan en düşük dozları kullanılmalıdır. Pravastatin ve fluvastatinin metabolizması CYP3A'ya bağımlı değildir ve ritonavirle etkileşim beklenmez. Bir HMG Co-A redüktaz inhibitörü ile tedavi endike ise, pravastatin			

	veya fluvastatin önerilir.			
<b>Hormonal kontraseptif</b>				
Etinil estradiol	50 mikrogram, tek doz	500 mg 12 saatte bir	↓ % 40	↓% 32
	Etinil estradiol konsantrasyonlarındaki azalmalara bağlı olarak, farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulandığında, bariyer veya non-hormonal doğum kontrol yöntemleri düşünülmelidir. Ritonavirin uterusun kanama profilini değiştirme ve estradiol- içeren kontraseptiflerin etkililiğini azaltma olasılığı mevcuttur (bkz Bölüm 4.4).			
<b>Immunosupresanlar</b>				
Siklosporin, takrolimus, everolimus	Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulandığında CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak siklosporin, takrolimus veya everolimusun plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir. Bu ilaçlar ritonavirle birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.			
<b>Fosfodiesteraz inhibitörleri</b>				
Avanafil	50 mg, tek doz	600 mg 12 saatte bir	↑ 13-katı	↑ 2.4-katı
	Avanafil ile ritonavirin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).			
Sildenafil	100 mg, tek doz	500 mg 12 saatte bir	↑ 11-katı	↑ 4-katı
	Sildenafilin erektil disfonksiyon tedavisinde farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirle birlikte dikkatle uygulanmalı ve sildenafil hiçbir şekilde 48 saatte 25 mg'ı aşan dozlarda kullanılmamalıdır (bkz. ayrıca bölüm 4.4). Ritonavirin sildenafille birlikte kullanılması pulmoner arteriyel hipertansiyonda <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3).			
Tadalafil	20 mg, tek doz	200 mg 12 saatte bir	↑ %124	↔
	Tadalafil farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak ritonavirle birlikte erektil disfonksiyon tedavisinde dikkatle uygulanmalıdır ve 72 saatte 10 mg tadalafil geçmeyen azaltılmış dozlarda ve advers reaksiyonları daha yakından izlenerek kullanılmalıdır (bkz Bölüm 4.4). Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda tadalafilin ritonavir ile birlikte uygulandığı durumlarda reçeteleme bilgisi için tadalafilin KÜB'üne bakınız.			
Vardenafil	5 mg, tek doz	600 mg 12 saatte bir	↑ 49-katı	↑ 13-katı
	Vardenafil ile ritonavirin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).			
<b>Sedatifler/hinoptikler</b>				
Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral ve parenteral midazolam	Ritonavirin klorazepat, diazepam, estazolam ve flurazepam ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabileceği için <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3).			
	Midazolam CYP3A4 tarafından yaygın olarak metabolize edilir. NORVİR ile birlikte uygulanması benzodiazepinin konsantrasyonunda büyük artışa neden olabilir. NORVİR'in benzodiazepinlerle birlikte uygulanmasıyla ilgili hiçbir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Diğer CYP3A4 inhibitörlerinin verilerine dayanarak, midazolamın plazma konsantrasyonlarının midazolam oral olarak verildiğinde anlamlı olarak daha yüksek olması beklenir. Bu nedenle, NORVİR oral yolla uygulanan midazolam ile birlikte verilmemelidir (bkz Bölüm 4.3). NORVİR parenteral midazolamla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Parenteral midazolamın diğer PI'leriyle birlikte kullanım verileri midazolamın plazma düzeylerinde olası 3-4 kat artışa neden olabilmektedir. NORVİR			

	parenteral midazolamla birlikte uygulandığında, solunum depresyonu ve/veya uzamış sedasyon durumunda bir yoğun bakım ünitesi veya yakın klinik izleme uygun tıbbi tedavinin uygulanabileceği benzer bir ortamda yapılmalıdır. Özellikle midazolam tek dozdan fazla uygulanıyorsa midazolam için doz ayarlaması düşünülmelidir.			
Triazolam	0.125 mg, tek doz	200 mg, 4 doz	↑ > 20 katı	↑ %87
	Ritonavirin triazolam ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabileceği için <b>kontrendikedir</b> (bkz Bölüm 4.3).			
Petidin	50 mg, oral tek doz	500 mg 12 saatte bir	↓% 62	↓%59
Norpetidin metaboliti			↑% 47	↑ % 87
	Hem analjezik hem de merkezi sinir sistemi (MSS) stimüle edici etkisi olan metaboliti, norpetidin artmış konsantrasyonları nedeniyle petidin ve ritonavirin birlikte kullanılması kontrendikedir. Yükselmiş norpetidin konsantrasyonları MSS etki riskini artırabilir (ör. nöbetler), bkz Bölüm 4.3.			
Alprazolam	1 mg, tek doz	200 mg 12 saatte bir, 2 gün	↑2.5 katı	↔
		500 mg 12 saatte bir, 10 gün	↓ % 12	↓%16
	Alprazolam metabolizması ritonavirle inhibe edilir. 10 gün ritonavir kullandıktan sonra, ritonavirin hiçbir inhibe edici etkisi gözlenmemiştir. Alprazolam farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirle birlikte uygulandığında alprazolam metabolizmasının indüksiyonu gelişmeden ilk birkaç gün önce dikkatli olunmalıdır.			
Buspiron	Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir CYP3A'yı inhibe eder ve sonuç olarak buspironun plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir. Buspiron ritonavirle birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi gerekir.			
<b>Uyku İlacı</b>				
Zolpidem	5 mg	200 mg, 4 doz	↑ %28	↑% 22
	Zolpidem ve ritonavir aşırı sedatif etkileri açısından dikkatle izlenerek birlikte uygulanabilir.			
<b>Sigaranın bırakılması</b>				
Bupropion	150 mg	100 mg 12 saatte bir	↓ %22	↓ %21
	150 mg	600 mg 12 saatte bir	↓ %66	↓ %62
	Bupropion primer olarak CYP2B6 tarafından metabolize edilir. Bupropionun tekrarlayan dozlardaki ritonavirle birlikte uygulanmasının bupropion düzeylerini yükseltmesi beklenir. Bu etkilerin bupropion metabolizmasının indüksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak, ritonavirin CYP2B6'yı da <i>in vitro</i> inhibe ettiği gösterildiği için, bupropionun önerilen dozu aşılmamalıdır. Ritonavirin uzun süreli kullanımının aksine, düşük doz ritonavirin kısa süreli uygulamasından sonra (2 gün boyunca günde iki kez 200 mg) bupropionla anlamlı bir etkileşim olmaması bupropion konsantrasyonlardaki azalmanın ritonavirin birlikte uygulanmaya başlanmasından birkaç gün sonra başladığını düşündürmüştür.			
<b>Steroidler</b>				
İnhale, enjektabl veya intranasal Flutikazon propionate, budesonid, triamsinolon	Ritonavir ile inhale veya intranasal flutikazon propionat alan hastalarda, Cushing sendromu ve sürrenal supresyonu gibi (plazma kortizol düzeyleri yukarıdaki çalışmada %86 azalmıştı) sistemik kortikosteroid etkileri bildirilmiştir; benzer etkiler budesonide ve triamsinolon gibi CYP3A tarafından metabolize edilen diğer kortikosteroidlerle de olabilir. Sonuç olarak, farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirle birlikte bu			

	glukokortikoidlerin uygulanmasının potansiyel tedavi yararı sistemik kortikosteroidlerin riskini aşmadığı sürece önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Lokal ve sistemik etkilerin yakından izlenmesi sürecinde glukokortikoid dozunun azaltılması veya CYP3A4 için substrat olmayan (ör, beklometazon) bir glukokortikoide geçilmesi düşünülmelidir. Ayrıca, glukokortikoidlerin kesilmesi durumunda daha uzun bir süre boyunca progresif doz azaltması gerekebilir.			
Deksametazon	Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir CYP3A'yı inhibe eder ve sonuç olarak deksametazonun plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir. Deksametazon ritonavirle birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi gerekir.			
Prednizolon	20 mg	200 mg 12 saatte bir	↑ %28	↑ %9
	Prednizolon ritonavirle birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi gerekir. Prednizolonun mertabolitinin EAA'sı, 4 ve 14 gün ritonavirden sonra, sırasıyla, %37 ve %28 artmıştır.			
1. Paralel grup karşılaştırmasına dayalı 2. Sulfametoksazol trimetoprimle birlikte uygulanmıştır.				
Tablolarda yer alan sembol ve kısaltmaların açıklanması				
↑ artış				
↓ düşüş				
↔ değişiklik mevcut değil				
EAA: eğri altında kalan alan				
C <sub>min</sub> : minimum plazma konsantrasyonu				
C <sub>maks</sub> : maksimum plazma konsantrasyonu				

Disopiramid, meksiletin veya nefazadon ritonavir ile birlikte uygulandığında kardiyak ve nörolojik olaylar bildirilmiştir. İlaç etkileşim olasılığı düşünülmelidir.

Yukarıda listelenen etkileşimlere ek olarak, ritonavir yüksek derecede proteine bağlandığı için, birlikte kullanılan ilaçların protein bağlanmaları azalabileceği için artmış terapötik ve toksik etki olasılığı düşünülmelidir.

#### *Farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir*

Ritonavir bir farmakokinetik güçlendirici olarak kullanıldığında görülebilecek ilaç etkileşimleriyle ilgili önemli bilgi ayrıca birlikte uygulanan PI'nün KÜB'nde mevcuttur.

#### Proton pompa inhibitörleri ve H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri:

Proton pompa inhibitörleri ve H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri (ör. omeprazol veya ranitidin) birlikte uygulanan proteaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarını azaltabilir. Birlikte uygulanan anti asit ajanların etkisiyle ilgili spesifik bilgi için, birlikte uygulanan proteaz inhibitörünün kısa ürün bilgisine başvurunuz. Ritonavirle etkisi güçlendirilen proteaz inhibitörlerinin (lopinavir/ritonavir, atazanavir) etkileşim çalışmalarına dayanarak, omeprazol veya ranitidin birlikte uygulanması, maruz kalışta hafif bir değişikliğe rağmen, ritonavirin farmakokinetik güçlendirici olarak etkisini anlamlı derecede değiştirmez (yaklaşık %6 – 18).

## **4.6 Gebelik ve Laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğrum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

NORVİR oral kontraseptiflerle advers olarak etkileşime girmektedir. Bu nedenle tedavi sırasında alternatif, etkili ve güvenli bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

### **Gebelik Dönemi**

Çok sayıda (6100 canlı doğum) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, ritonavirin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

2800'ü ilk trimesterde olmak üzere çok sayıda (6100 canlı doğum) gebe kadın hamilelik süresince ritonavire maruz kalmıştır. Bu veriler büyük oranda, ritonavirin kombinasyon tedavisinde kullanıldığı maruziyetlere ilişkin olup terapötik ritonavir dozlarında değil diğer Pİ'ler için bir farmakokinetik güçlendirici olarak düşük dozlarda kullanımla ilişkilidir. Bu veriler, popülasyon bazlı doğumsal kusur surveilans sisteminde gözlemlenen oranlar ile karşılaştırıldığında doğum kusurlarında artış olmadığını göstermektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir(bkz. Bölüm 5.3). NORVİR klinik olarak gerekli görüldüğünde gebelik süresince kullanılabilir.

### **Laktasyon Dönemi**

Sınırlı sayıda yayınlı veri ritonavirin insan sütünde bulunduğunu göstermektedir.

Ritonavirin anne sütü alan yenidoğana veya süt üretimi üzerine etkisine dair bilgi mevcut değildir. Anne sütü alan yenidoğanda (1) HIV bulaşması (HIV negatif yeni doğanda), (2) viral direnç gelişmesi (HIV pozitif yenidoğanda) ve (3) ciddi advers reaksiyonların potansiyeli sebebiyle, HIV enfekte kadınlar NORVİR aldıkları süre boyunca hiçbir koşulda bebeklerini emzirmemelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Ritonavirin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verisi bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları ritonavirin fertilite üzerinde zararlı etkisini göstermemiştir (bkz Bölüm 5.3).

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Taşıt ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerle ilgili çalışma yapılmamıştır. Baş dönmesi bilinen istenmeyen etkiler olduğundan, taşıt veya makine kullanırken bunlar göz önüne alınmalıdır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### Güvenlilik profilinin özeti

### **Farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir**

Ritonavirin farmakokinetik güçlendirici olarak kullanımıyla ilgili advers olaylar birlikte uygulandığı spesifik Pİ'ye bağlıdır. Advers olaylar ile ilgili bilgi için spesifik birlikte uygulanan Pİ'nin ürün bilgisine bakınız.

### **Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir**

Yetişkinlerde klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers reaksiyonlar:

Ritonaviri tek başına veya diğer antiretroviral ajanlar ile birlikte alan hastalardan en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları gastrointestinal (diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı (üst ve alt), nörolojik rahatsızlıklar (parestezi ve oral parestezi dahil) ve yorgunluk/astenidir.

Ritonavir ile mümkün ya da olası ilişkisi bulunan aşağıdaki orta dereceli ya da şiddetli advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddilik sırasına göre sunulmuştur: (çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), çok seyrek ( $<1/10000$ ) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<b>Klinik ve Pazarlama Sonrası Çalışmalarda Erişkin Hastalardaki İstenmeyen Etkiler</b>		
Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları	Yaygın	Lökositlerde azalma, hemoglobin azalması, nötrofillerde azalma, eozinofillerde artış, trombositopeni
	Yaygın olmayan	Nötrofil artışı
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	Ürtiker dahil olmak üzere aşırı duyarlılık, yüz ödemi
	Seyrek	Anafilaksi
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, gut, edinilmiş lipodistrofi, ödem ve periferik ödem, dehidratasyon (genellikle gastrointestinal belirtiler ile ilişkili)
	Yaygın olmayan	Diabetes mellitus
	Seyrek	Hiperglisemi
Sinir sistemi hastalıkları	Çok Yaygın	Tat bozukluğu, ağız çevresinde ve periferik parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi, periferik nöropati
	Yaygın	İnsomnia, anksiyete, senkop, nöbet, anksiyete, konfüzyon, dikkat bozukluğu
Göz hastalıkları	Yaygın	Bulanık görme
Kardiyak hastalıklar	Yaygın olmayan	Miyokart enfarktüsü
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon, ortostatik



		hipotansiyon dahil hipotansiyon, periferik soğukluk
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok Yaygın	Orofaringeal ağrı, öksürük, farenjit
Gastrointestinal hastalıklar	Çok Yaygın	Abdominal ağrı (üst ve alt), bulantı, diyare (ciddi elektrolit dengesizliği dahil), kusma, dispepsi
	Yaygın	Anoreksi, gaz, gastrointestinal hemoraji, gastroözofajeal reflü hastalığı ağız ülseri, pankreatit
Hepatobilyer hastalıklar	Yaygın	Hepatit (artmış AST, ALT ve GGT dahil), artmış kan bilirubini (sarılık dahil)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok Yaygın	Prurit, döküntü (eritametöz ve makülopapüler dahil)
	Yaygın	Akne
	Seyrek	Stevens Jonhson Sendromu, Toksik epidermal nekroliz (TEN)
Kas iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok Yaygın	Artralji ve bel ağrısı
	Yaygın	Miyozit, rabdomiyoliz, miyalji, miyopati/CPK artışı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Artmış ürinasyon, renal bozukluklar (örn, oliguri, artmış kreatinin)
	Yaygın olmayan	Akut böbrek yetmeliği
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	Menoraji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar	Çok Yaygın	Asteni dahil yorgunluk, ciltte su kabarcıkları oluşumu, sıcak basması
	Yaygın	Ateş, kilo kaybı
Araştırmalar	Yaygın	Artmış amilaz, azalmış serbest ve toplam tiroksin
	Yaygın olmayan	Artmış glukoz, artmış magnezyum, artmış alkale fosfataz

#### Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Normalin üst sınırını beş kat aşan hepatik transaminaz artışları, klinik hepatit ve sarılık tek başına veya diğer antiretroviraller ile kombine ritonavir alan hastalarda meydana gelmiştir.

#### Metabolik Parametreler

Antiretroviral terapi süresince vücut ağırlığında ve kan lipit ve glikoz seviyelerinde artış oluşabilir (bkz Bölüm 4.4).

CART HIV hastalarındaki vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilidir. Bu durum periferik ve fasyal subkutan yağ kaybı, intra-abdominal ve viseral yağ artışı, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ toplanması (buffalo hörgücü) vb. içerir.

CART başlandığı sırada şiddetli immün yetersizliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir inflamatuvar reaksiyon oluşabilir (bkz Bölüm 4.4). Otoimmün bozukluklar da (Graves hastalıkları gibi) raporlanmıştır, fakat hastalığın başlangıcına ait veriler çeşitlilik arz etmektedir ve tedavinin başlangıcından aylar sonra ortaya çıkabilir (bkz Bölüm 4.4).

Ritonavir tedavisi alan ve hipertrigliseridemi geliştiren hastalarda pankreatit gözlemlenmiştir. Bazı vakalarda ölüm meydana gelmiştir. İlerlemiş HIV hastalarında trigliserid artışı ve pankreatit riski olabilir (bkz Bölüm 4.4).

Özellikle genel olarak kabul edilmiş risk faktörleri bulunan hastalarda, ileri HIV hastalığında veya CART'ye uzun süre maruz kalanlarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz Bölüm 4.4).

#### Pediyatrik popülasyon

NORVİR'in 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda güvenlilik profili yetişkinler ile benzerdir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda akut aşırı ritonavir dozu ile ilgili deneyim sınırlıdır. Klinik çalışmalarda iki gün süreyle 1500 mg/gün alan bir hastada parestezi bildirilmiştir. Parestezi doz azaltıldıktan sonra ortadan kalkmıştır. Eozinofili ile seyreden bir renal yetmezlik olgusu bildirilmiştir.

Hayvanlarda gözlemlenen toksisite belirtileri (fareler ve sıçanlar) aktivite azalması, ataksi, dispne ve tremoru içermektedir.

#### **Doz aşımının tedavisi**

Ritonavir aşırı doz için spesifik bir antidot yoktur. Ritonavir aşırı dozunun tedavisi vital belirtilerin monitorizasyonu ve hastanın klinik durumunun gözlemi dahil olmak üzere genel destekleyici önlemleri içermelidir. Çözünürlük özellikleri ve transintestinal eliminasyon

olasılığı nedeniyle, aşırı dozun tedavisinde gastrik lavaj ve aktif karbon uygulanması önerilmektedir. Ritonavir karaciğer tarafından geniş biçimde metabolize edildiğinden ve proteine yüksek oranda bağlandığından, diyalizin ilacın uzaklaştırılmasında anlamlı bir yarar sağlaması olası değildir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antiviral  
ATC kodu: J05AE03

#### *Farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir*

Ritonavirin farmakokinetik güçlendirici etkisi, ritonavirin CYP3A metabolizmasının güçlü bir inhibitörü olmasına dayanmaktadır. Güçlendirmenin derecesi, birlikte uygulanan PI'nün metabolik yolu ve birlikte uygulanan proteaz inhibitörünün ritonavir metabolizması üzerindeki etkisi ile ilişilidir. Birlikte uygulanan PI'nün metabolizmasının maksimum inhibisyonu genel olarak günde 100 mg ila günde iki defa 200 mg arasındaki ritonavir dozlarıyla sağlanmaktadır ve birlikte uygulanan PI'ne bağlıdır. Ritonavirin birlikte uygulanan PI üzerindeki etkisine ilişkin ilave bilgi için, bölüm 4.5'e bakınız ve birlikte uygulanan PI'lerin KÜB'ne bakınız.

#### **Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir**

Ritonavir HIV-1 ve HIV-2 aspartil proteazların oral yoldan aktif bir peptidomimetik inhibitörüdür. HIV proteazın inhibisyonuyla, enzimin *gag-pol* poliprotein prekürsörünü işlemesi mümkün olmaz ve bu da yeni enfeksiyon hecmelerini başlatamayan olgunlaşmamış morfolojiye sahip HIV partiküllerinin yapımıyla sonuçlanır. Ritonavir HIV proteaz için selektif bir afiniteye sahiptir ve insan aspartil proteazlarına karşı küçük bir inhibitör aktivite gösterir.

Ritonavir klinik sonlanım noktaları olan bir çalışmada etkinliği kanıtlanmış olan ilk proteaz inhibitörüdür (1996'da onaylanmıştır). Ancak, ritonavirin metabolik inhibitör özellikleri nedeniyle, ritonavir klinik uygulamada diğer PI'leri için farmakokinetik bir güçlendirici olarak kullanılmaktadır (bkz Bölüm 4.2).

#### **Elektrokardiyogram üzerine etkiler**

QTcF aralığı randomize, plasebo ve aktif (günde bir kere moksifloksasin 400 mg) kontrollü çapraz geçişli çalışmada, 45 sağlıklı yetişkinde, 3. günde 12 saat sonra 10 ölçüm ile değerlendirilmiştir. QTcF'deki plasebodan maksimum ortalama fark (%95 üst güvenlik aralığı) günde iki kez alınan 400 mg ritonavir için 5.5 (7.6) milisaniye idi. 3. günde ritonavire maruz kalma, kararlı düzeyde günde iki kez alınan 600 mg ile gözlenenden aşağı yukarı 1.5 kat daha fazla idi. Eşik değerinde  $\geq 60$  milisaniye'nin QTcF'sinde bir artış veya QTcF aralığının 500 milisaniye'nin klinik olarak uygun potansiyel eşliğini aşması hiç bir denekte gözlenmemiştir.

Aynı çalışmada, 3. günde ritonavir alan deneklerde PR aralığındaki hafif uzama da tespit edilmiştir. En fazla PR aralığı 252 milisaniyedir ve hiçbir ikinci veya üçüncü derece blok gözlenmemiştir (bkz Bölüm 4.4).

## **Direnç**

Ritonavire dirençli HIV-1 izolatları in vitro olarak seçilmiş ve terapötik ritonavir dozlarıyla tedavi edilen hastalardan izole edilmiştir.

Ritonavirin antiretroviral aktivitesinin azalması primer olarak V82A/F/T/S ve I84V proteaz mutasyonları ile bağlantılıdır. Mutasyonların proteaz geninde birikmesi (pozisyon 20, 33, 36, 46, 54, 71, ve 90 dahil) aynı zamanda ritonavir direncine de katkıda bulunabilir. Genel olarak, ritonavir direnciyle bağlantılı olan mutasyonlar biriktikçe, çapraz dirence bağlı olarak başka PI'lerin seçilmesine duyarlılıkta azalma olabilir. Bu ajanlara karşı yanıt azalmasıyla bağlantılı proteaz mutasyonlarıyla ilgili spesifik bilgi için PI'lerinin KÜB'lerine veya resmi sürekli güncellemelere başvurulmalıdır.

## **Klinik farmakodinamik veriler**

Ritonavirin (tek başına ya da başka antiretroviral ajanlarla kombine olarak) hastalık aktivitesinin CD4 hücre sayısı ve viral RNA gibi biyolojik belirteçleri üzerindeki etkileri HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda yapılan birçok çalışmada değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki çalışmalar en önemli olanlardır.

## **Yetişkinlerde Kullanım**

Nükleozit analoglarıyla önceden yoğun tedavi görmüş olan ve başlangıçtaki CD4 hücre sayıları  $\leq 100$  hücre/mikrolitre olan HIV-1 enfekte hastalarda ilave tedavi olarak ritonavir kullanılan, 1996'da tamamlanan bir çalışma mortalitede ve AIDS'i tanımlayıcı olaylarda bir azalma olduğunu göstermiştir. HIV RNA düzeylerinde başlangıca göre 16 haftadaki ortalama değişim ritonavir grubunda  $-0.79 \log_{10}$  (maksimum ortalama azalma:  $1.29 \log_{10}$ ) iken kontrol grubunda  $-0.01 \log_{10}$  olmuştur. Bu çalışmada en sık kullanılan nükleozitler zidovudin, stavudin, didanosin ve zalcitabindir.

1996'da tamamlanan bir çalışmaya, önceden antiretroviral terapi almamış olan daha az ilerlemiş HIV-1 enfeksiyonu bulunan (CD4 200-500 hücre/mikrolitre) hastalar alınmıştır. Bu çalışmada tek başına ya da zidovudin ile kombine olarak uygulanan ritonavir plazmadaki viral yükü azaltmış ve CD4 sayısını artırmıştır. Kırk sekiz haftada HIV RNA düzeylerinde başlangıca göre ortalama değişim ritonavir grubunda  $-0.88 \log_{10}$  iken ritonavir + zidovudin grubunda  $-0.66 \log_{10}$  ve zidovudin grubunda  $-0.42 \log_{10}$  olmuştur.

Ritonavir tedavisine devam kararı viral yükü değerlendirilmelidir çünkü bölüm 4.1'de tedavi endikasyonları altında tanımlandığı gibi direnç oluşma olasılığı vardır.

## **Çocuklarda Kullanım**

1998'de tamamlanan açık etiketli bir çalışmada HIV enfeksiyonu klinik açıdan stabil olan çocuklarda 48 haftalık tedaviden sonra, saptanabilir RNA düzeylerinde üçlü rejim (ritonavir, zidovudin ve lamivudin) lehine anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0.03$ ).

2003'te tamamlanan bir çalışmada, yaşları 4 hafta ile 2 yıl arasında olan HIV-1 ile enfekte, daha önce proteaz inhibitörü ve lamivudin kullanmamış 50 çocuk 12 saatte bir 350 veya 450 mg/m<sup>2</sup> ritonavir ile birlikte 8 saatte bir 160 mg/m<sup>2</sup> zidovudin ve 12 saatte bir 4 mg/kg lamivudin almışlardı. Tedavi amaçlı analizlerde, 16 ve 104 haftada hastaların sırasıyla

%72'sinde ve %36'sında plazma HIV-1 RNA'sı  $\leq 400$  kopya/ml düzeyine düşmüştür. Yanıt her iki doz rejiminde ve hasta yaşlarına göre benzer bulunmuştur.

2000 yılında tamamlanan bir çalışmada, daha önce hiç proteaz inhibitörü veya lamivudin ve/veya stavudin kullanmamış olan 76 HIV-1 enfekte çocuğa (6 ay ila 12 yaş arasında) lamivudin ve stavudin birlikte olmak üzere 12 saatte ritonavir 350 veya 450 mg/m<sup>2</sup> dozlarında verilmiştir. Tedavi amaçlı analizde 350 ve 450 mg/m<sup>2</sup> doz gruplarındaki hastaların sırasıyla %50 ve %57'sinde 48. haftada plazma HIV-1 RNA'da  $\leq 400$  kopya/ml değerine düşüş sağlanmıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim

Ritonavirin parenteral formülasyonu olmadığından, absorpsiyonun derecesi ve mutlak biyoyararlanım belirlenmemiştir. Çoklu doz rejimlerinde ritonavirin farmakokinetiği aç olmayan HIV ile enfekte erişkin gönüllülerde araştırılmıştır. Çoklu dozlamadan sonra ritonavir birikimi, görünen klirenste (Cl/F) zaman ve dozla ilişkili bir artış nedeniyle, tek dozla tahmin edilene göre biraz daha azdır. Ritonavirin çukur konsantrasyonları, muhtemelen enzim indüksiyonuna bağlı olarak zaman içinde azalmıştır ama 2 haftanın sonunda stabilize olmuş gibi görünmektedir. Maksimum konsantrasyona kadar geçen zaman (T<sub>maks</sub>) artan dozla ortalama 4 saatte sabit olarak kalmıştır. Renal klerens 0.1l/saatten daha azdır ve doz aralığı içinde görece sabittir.

Tek başına ritonavirin değişik doz şemalarıyla gözlemlenen farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tek doz 100 mg tablet uygulandıktan sonra ritonavir'in plazma konsantrasyonu tokluk koşullarında verilen 100 mg yumuşak jelatin kapsüle benzerdir.

<i>Ritonavir Doz Rejimi</i>					
	100 mg günde bir defa	100 mg günde iki defa <sup>1</sup>	200 mg günde bir defa	200 mg günde iki defa	600 mg günde iki defa
C <sub>maks</sub> (µg/ml)	0.84 ± 0.39	0.89	3.4 ± 1.3	4.5 ± 1.3	11.2 ± 3.6
C <sub>çukur</sub> (µg/ml)	0.08 ± 0.04	0.22	0.16 ± 0.10	0.6 ± 0.2	3.7 ± 2.6
EAA <sub>12</sub> yada EAA <sub>24</sub> (mikrogram•saat/ml)	6.6 ± 2.4	6.2	20.0 ± 5.6	21.92 ± 6.48	77.5 ± 31.5
t <sub>1/2</sub> (saat)	~5	~5	~4	~8	~3 ila 5
Cl/F (L/saat)	17.2 ± 6.6	16.1	10.8 ± 3.1	10.0 ± 3.2	8.8 ± 3.2

<sup>1</sup>Değerler geometrik ortalama olarak ifade edilmiştir. Not: ritonavir dozu, listelenen bütün rejimlerde yemekten sonra verilmiştir.

### Besinlerin oral absorpsiyon üzerindeki etkileri:

Gıdalar NORVİR tablet biyoyararlanımını hafif azaltmaktadır. Orta düzeyde yağ içeren bir öğünle (857 kkal, yağdan %31 kalori) veya yüksek düzeyde yağ içeren bir öğünle (907

kkal, yağdan %52 kalori) tek doz 100 mg NORVİR tabletin uygulanması NORVİR EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde ortalama %20-23 düşüşle ilişkilendirilmiştir.

#### Dağılım:

Tek bir 600 mg dozdan sonra ritonavirin sanal dağılım hacmi ( $V_B/F$ ) ortalama 20-40l'dir. Ritonavirin insan plazmasında proteine bağlanma oranı ortalama %98 - 99 olup bu değer 1.0 – 100 mikrogram /ml konsantrasyon aralığı içinde sabittir. Ritonavir insan alfa 1-asit glikoproteinine (AAG) ve insan serum albüminine (HSA) kıyaslanabilir afinitelerle bağlanmaktadır.

<sup>14</sup>C-işaretli ritonavir ile sıçanlarda yapılan doku dağılımı çalışmaları karaciğer, adrenaller, pankreas, böbrekler ve tiroide en yüksek konsantrasyonlarda bulunduğunu göstermiştir. Sıçanların lenf düğümlerinde ölçülen doku-plazma oranlarının ortalama 1 olması ritonavirin lenfatik dokularda dağıldığını düşündürmektedir. Ritonavirin beyne penetrasyonu minimaldir.

#### Biyotransformasyon:

Ritonavirin hepatik sitokrom P450 sistemi tarafından, primer olarak, CYP3A izoenzim ailesi tarafından ve daha az ölçüde CYP2D6 izoformu tarafından metabolize edildiği saptanmıştır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar ve ayrıca insan hepatik mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* deneyler ritonavirin birincil olarak oksidatif metabolizmaya uğradığını göstermiştir. İnsanda dört ritonavir metaboliti saptanmıştır. İzopropiltiazol oksidasyon metaboliti (M-2) majör metabolittir ve antiviral aktivitesi ana ilaca benzerdir. Ancak, M-2 metabolitinin EAA değeri, ana ilacın EAA değerinin ortalama %3'üdür.

Düşük ritonavir dozlarının, diğer proteaz inhibitörlerinin (ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen başka ürünlerin) farmakokinetiği üzerinde belirgin etkileri olduğu ve diğer proteaz inhibitörlerinin ritonavirin farmakokinetiğini etkileyebildiği gösterilmiştir (bkz Bölüm 4.5).

#### Eliminasyon:

Radyoaktif işaretli ritonavir ile yapılan insan çalışmaları ritonavirin birincil olarak hepatobiliyer sistemden elimine edildiğini göstermiştir; radyoaktif işaretin ortalama %86'sı dışkıdan elde edilmiştir, bunun bir bölümünün absorbe edilmeyen ritonavir olması beklenir. Bu çalışmalarda renal eliminasyonun, ritonavir için majör bir eliminasyon yolu olmadığı bulunmuştur. Bu da deney hayvanlarında yapılan çalışmalardaki gözlemlerle uyumludur.

#### Özel Popülasyonlar

Erkekler ve kadınlar arasında EAA veya  $C_{maks}$  değerlerinde klinik açıdan anlamlı farklar saptanmamıştır. Ritonavirin farmakokinetik parametreleri vücut ağırlığı veya yağsız vücut kitlesi ile istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantıya sahip değildir. Yaşı 50 – 70 arasında olan hastalarda ritonavir plazma maruziyetleri, lopinavir ile kombine olarak 100 mg dozunda veya başka PI'leri olmadan daha yüksek dozlarda verildiğinde, genç erişkinlerde gözlemlenene benzerdir.

#### Karaciğer bozukluklarında:

Ritonavirin sağlıklı gönüllülere (500 mg günde iki defa) ve hafif ya da orta dereceli karaciğer yetmezliği olan kişilere (Child Pugh Class A ve B, 400 mg günde iki defa) çoklu dozda verilmesinden sonra doz normalizasyonunu takiben ritonavire maruziyet yönünden iki grup arasında anlamlı fark yoktur.

### Böbrek bozuklukları:

Ritonavirin farmakokinetik parametreleri böbrek yetersizliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Ancak, ritonavirin renal klerensi ihmal edilebilir olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam vücut klirensinde değişim olması beklenmez.

### Pediyatrik hastalar:

Ritonavirin kararlı durum farmakokinetik parametreleri günde iki defa 250 mg/m<sup>2</sup> ile günde iki defa 400 mg/m<sup>2</sup> arasında dozlar alan 2 yaşın üstündeki HIV ile enfekte çocuklarda değerlendirilmiştir. Günde iki defa 350 - 400 mg/m<sup>2</sup> dozundan sonra pediyatrik hastalardaki ritonavir konsantrasyonları, günde iki defa 600 mg (ortalama 330 mg/m<sup>2</sup>) alan erişkinlerdeki ile kıyaslanabilir düzeydedir. Doz gruplarında ritonavir oral klirensi (CL/F/m<sup>2</sup>) 2 yaşın üstündeki pediyatrik hastalarda, erişkin hastalara göre ortalama 1.5 - 1.7 kat daha hızlıdır.

Ritonavirin kararlı durumdaki farmakokinetik parametreleri günde iki defa 350 – 450 mg/m<sup>2</sup> arasındaki dozları alan 2 yaşından küçük HIV enfeksiyonlu çocuklarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ritonavir konsantrasyonları yüksek değişkenlik göstermekte olup günde iki defa 600 mg (ortalama 330 mg/m<sup>2</sup>) alan erişkinlerdekine göre biraz daha düşüktür. Doz gruplarında ritonavirin oral klirensi (CL/F/m<sup>2</sup>) yaşla birlikte azalmakta olup medyan değerler 3 aylıktan küçük çocuklarda 9.0 L/saat/m<sup>2</sup>, 3-6 aylık çocuklarda 7.8 L/saat/m<sup>2</sup> ve 6 – 24 aylık çocuklarda 4.4 L/saat/m<sup>2</sup> dir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Deney hayvanlarında yinelenen doz toksisitesi çalışmaları başlıca hedef organlar olarak karaciğer, retina, tiroid bezi ve böbrek gibi organları belirlemiştir. Hepatik değişimler hepatoselüler, biliyer ve fagositik elementlerle ilgilidir ve bunlara hepatik enzimlerde artışlar eşlik etmektedir. Retinal pigment epiteli (RPE) hiperplazisi ve retinal dejeneasyon ritonavir ile kemirgenlerde yapılan çalışmalarda görülmüştür ama köpeklerde görülmemiştir. Ultrastrüktürel kanıtlar bu retinal değişimlerin fosfolipidoza sekonder olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, klinik çalışmalarda insanlarda ilaçla indüklenen göz değişikliklerine ilişkin kanıtlar bulunmamıştır. Bütün tiroid değişimleri ritonavirin kesilmesinden sonra geri dönüşlüdür. İnsanlardaki klinik araştırmalar tiroid fonksiyon testlerinde klinik açıdan anlamlı bir değişim olduğunu göstermemiştir. Sıçanlarda tübüler dejenerasyon, kronik inflamasyon ve proteinüri dahil renal değişimler saptanmış ve bunlar türe spesifik spontan hastalığa bağlanmıştır. İlaveten, klinik çalışmalarda klinik anlamı olan renal anormallikler saptanmamıştır.

Sıçanlarda gözlemlenen gelişimsel toksisite (embriyoletalite, fetal beden ağırlığında azalma ve kemikleşme gecikmeleri ve testislerin inmesinde gecikme dahil viseral değişiklikler) esasen maternal toksik dozlarda ortaya çıkmıştır. Tavşanlarda gelişimsel toksisite (embriyoletalite, yavru boyutunun küçülmesi ve fetal ağırlıkların azalması) maternal toksik dozajlarda ortaya çıkmıştır.

Ritonavirin bir grup *in vitro* ve *in vivo* test düzeneğinde mutajenik veya klastojenik olmadığı bulunmuştur. Bu testler *S. typhimurium* ve *E. coli* kullanılarak yapılan Ames bakteriyel mutasyon tayini, fare lenfoması tayini, fare mikronükleus testi ve insan lenfositlerinde kromozomal sapma tayinleridir.

Farelerde ve sıçanlarda ritonavir ile uzun dönemli karsinojenisite çalışmaları bu türler için tümörojenik potansiyeli göstermiş ama bunlar insanlarla ilgili görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Tablet:

Kopovidon  
Sorbitan Lorat  
Kalsiyum hidrojen fosfat susuz  
Kolloidal susuz silika  
Sodyum stearil fumurat

Film-kaplama:

Hipromelloz  
Titanyum dioksit (E171)  
Makrogol  
Hidroksipropil metilsellüloz  
Talk  
Kolloidal susuz silika  
Polisorbat 80

### **6.2 Geçimsizlikler**

Böyle bir bilgi mevcut değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

Orijinal ambalajında nemden koruyarak muhafaza ediniz. 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

NORVİR Film Tablet polipropilen kapaklı, beyaz yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişelerin içinde sunulmaktadır.

NORVİR Film Tablet için üç farklı kutu boyutu mevcuttur.

- 30 Film Tablet içeren şişe
- 60 Film Tablet içeren şişe
- 90 Film Tablet içeren 3 şişe(30 tabletx3 şişe)

Bütün kutu boyutları pazarda bulunmayabilir.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**



Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

AbbVie Tıbbi İlaçlar San. ve Tic. Ltd. Şti.  
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,  
Kelif Plaza, Kat: 16-17, 34768 Ümraniye –İstanbul

Telefon: 0216 6360600  
Fax: 0216 4250969

## **8. RUHSAT NUMARASI:**

135/29

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 28.12.2012  
Son yenileme tarihi:

## **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**