

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORVIR® 100 mg Yumuşak Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her yumuşak kapsül 100 mg ritonavir içerir.

Yardımcı maddeler:

Alkol	12 mg
Polioksil 35 hintyağı	60 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak beyaz kapsüldür. Kapsüllerin kabuğunda siyah renkle "Abbott A" ve "DS100" 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 yumuşak jelatin kapsülleri oral yoldan verilir ve tercihen yemekle birlikte alınmalıdır.

Bir farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir:

Ritonavir, proteaz inhibitörü (PI) diğer ilaçlarla birlikte farmakokinetik güçlendirici olarak uygulandığında ilgili PI'nin Kısa Ürün Bilgisinde (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'ne bakınız.

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

Çocuklar:

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

Güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerinin eksikliği nedeniyle, NORVİR'in 2 yaşın altındaki çocuklara verilmesi önerilmez.

Böbrek bozuklukları:

Ritonavir primer olarak karaciğerden metabolize edildiğinden, ritonavirin, birlikte uygulandığı spesifik PI'ne bağlı olmak koşuluyla, renal yetersizliği olan hastalarda farmakokinetik bir güçlendirici olarak dikkatle kullanımı uygun olabilir. 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'lerin proteaz inhibitörünün kısa ürün bilgisine KÜB'lerine başvurulmalıdır.

Karaciğer bozuklukları:

Ritonavir dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalara bir farmakokinetik güçlendirici olarak verilmemelidir. Dekompense 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'üne bağlıdır. Bu hasta popülasyonunda spesifik doz bilgisi için, birlikte uygulanan PI'nün (KÜB'ü incelenmelidir.

Bir antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir:

Yetişkinler:

NORVİR yumuşak kapsülün önerilen dozajı günde iki defa ağız yoluyla 600 mg'dır (6 kapsül).

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

Çocuklar (2 yaş ve üstü):

Çocuklarda önerilen NORVİR dozajı ağız yoluyla günde iki defa 350 mg/m² olup günde iki defa 600 mg dozu aşılmamalıdır. NORVİR 250 mg/m² dozunda başlanarak doz 2-3 günlük aralıklarla günde iki defa 50 mg/m² artırılmalıdır (lütfen NORVİR 80 mg/ml Oral Solüsyon KÜB'üne bakınız)

Büyük çocuklarda oral solüsyonun idame dozu için yumuşak kapsüle geçilmesi uygun olabilir.

Çocuklarda oral solüsyondan yumuşak kapsüle dozaj dönüşümü tablosu

Oral solüsyon dozu	Kapsül doz
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

Özel Popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililik ile ilgili verilerinin eksikliği nedeniyle, NORVİR'in 2 yaşın altındaki çocuklara verilmesi önerilmez.

Böbrek bozuklukları:

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 plazmada büyük ölçüde proteine bağlandığından, hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile anlamlı ölçüde uzaklaştırılması mümkün değildir.

Karaciğer bozuklukları:

Ritonavir başlıca karaciğerde metabolize edilir ve elimine edilir. Farmakokinetik çalışmalar, hafif ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermiştir (bakınız bölüm 5.2). Ritonavir şiddetli karaciğer yetersizliği bulunan hastalara verilmemelidir (bakınız bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon

Farmakokinetik veriler yaşlı hastalar için dozun ayarlanmasına gerek olmadığını göstermiştir (bakınız bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

In vitro ve *in vivo* çalışmalar ritonavirin sitokrom P450 (CYP)'nin özellikle CYP3A ve CYP2D6 enzimlerinin aracılık ettiği birçok 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
Birlikte kullanıldığından plazmada düzeyleri yükselen ilaçlar		
α_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.
Antiaritmikler	Amiodaron, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin	Amiodaron, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin 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.
Antimikobakteriyeller	Rifabutin	Ritonavirin antiretroviral ajan (günde iki kez 600 mg) olarak rifabutin ile birlikte kullanımının, rifabutinin serum konsantrasyonlarında artışa neden olması ve üveit dahil advers reaksiyonların oluşum riski. Ritonavirin rifabutininle birlikte farmakokinetik güçlendirici olarak kullanımı ile ilgili öneriler Bölüm 4.5'te sunulmaktadır.
Antipsikotikler, Nöroleptikler	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	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 rabdomyoliz 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).
Plazmada ritonavir düzeyinin azalması		
Bitkisel rnler	St. John's Worth (<i>hypericum perforatum</i> , Sarı Kantaron)	Ritonavirin plazma konsantrasyonlarında azalma ve klinik etkilerinde azalma riski (bkz. Bölüm 4.5).

Blonanserine ilişkili bilinen nörolojik ve diğer toksisitelerin sıklığı veya şiddeti potansiyel artışla sonuçlanabilir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve nlemleri

Ritonavir HIV-1 enfeksiyonu ya da AIDS hastalığını tedavi etmez. Ritonavir veya diğer antiretroviral ilaçları kullanan hastalarda fırsat 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.

Uyarılar

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 hemartrozlar 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.

Diabetes mellitus ve hiperglisemi

PI'leri Proteaz inhibitörleri alan HIV ile enfekte hastalarda yapılan pazarlama sonrası çalışmalarda yeni diyabet gelişimi, hiperglisemi veya mevcut diabetes mellitusun alevlenmesi bildirilmiştir. Bu hiperglisemi olgularından bazıları şiddetli olmuştur ve bazı olgular ketoasidoz ile birlikte. Birçok hastada başka tıbbi durumlar da bulunmakta olup bazılarının insülin veya oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilmesi veya bu ajanların dozlarının ayarlanması gerekmiştir.

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 hipotezi kurulmuştur. Yaşlılık gibi bireysel faktörler, daha uzun süre antiretroviral tedavi süresi gibi ilaçla ilişkili faktörler ve buna bağlı gelişen 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).

Pankreatit

Pankreatiti düşündürülen klinik semptomlar (bulantı, kusma, abdominal ağrı) veya laboratuvar değerlerinde anormallikler (serum lipaz veya amilaz değerlerinde artış) göz önüne alınmalıdır. Bu belirtilerin veya semptomların bulunduğu hastalar değerlendirilmeli ve pankreatit tanısı konulursa NORVİR tedavisi kesilmelidir (bkz bölüm 4.8).

İmmun Reaktivasyon Sendromu

Antiretroviral tedavi kombinasyonu (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 koşullara 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 pnömonisidir. Tüm inflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavi uygulanmalıdır.

İmmun rekonstitusyon sırasında, otoimmün hastalıklar (Grave's hastalığı, polimiyosit ve Guillain-Barre sendromu gibi) bildirilmiştir. Ancak zamanı daha fazla değişkendir ve tedavi başladıktan aylar sonra ortaya çıkabilir.

Karaciğer hastalığı

Ritonavir, dekompanse karaciğer hastalığı bulunan kişilere verilmemelidir. Dekompense olmayan, stabil, şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalar (Child Pugh Derecesi C) için bölüm 4.2'ye bakınız. 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.

Böbrek bozuklukları

Ritonavirin renal klerensi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, renal yetersizliği olan hastalarda toplam vücut klerensinde azalma beklenmemektedir. Renal yetersizliği olan hastalarda spesifik doz bilgisi için, birlikte uygulanan PI'nün kısa ürün bilgisine KÜB'üne başvurulmalıdır.

Klinik uygulamada (bakınız 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 immünoşüpresyon, 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 Aralığını Uzatma

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 anormallığı 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).

Etkileşimler

Genel

Birlikte kullanılan bazı ilaçlarla (örn. kortikosteroidler, PDE5 inhibitörleri, HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri, alfa_{1α} adrenoseptör antagonistleri, antimikobakteriyeller, PI'leri, vb.) veya besinlerle etkileşim olasılığı bulunmaktadır. Bu etkileşimler önemli olabilir (Ayrıntılı bilgi için Bkz. Bölüm 4.5).

Direnç/Çapraz direnç

HIV ile için proteaz inhibitörleri arasındaki çapraz direnç için potansiyel tam olarak gösterilmemiştir. Bu nedenle, ritonavir tedavisinin uyumlu veya takip eden proteaz inhibitörü alınımının aktivitesindeki etkisi bilinmemektedir.

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.

Laboratuvar testleri

Ritonavir trigliserid, kolesterol, SGOT, SGPT, GGT, CPK ve ürik asit düzeylerinde değişimlere neden olmuştur. Ritonavir tedavisine başlanmadan önce ve periyodik olarak veya tedavi esnasında herhangi bir klinik işaret belirti veya semptom görüldüğünde, uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Lipid bozuklukları

Ritonavir ile tek başına veya sakonavir ile kombine tedavi total trigliserid ve kolesterol konsantrasyonlarında önemli artışla sonuçlanmıştır. Trigliserid ve kolesterol testleri ritonavir tedavisinin başlamasından önce ve tedavi sırasında periyodik aralıklarla yapılmalıdır. Lipid bozuklukları uygun olduğu durumlarda klinik olarak ele alınmalıdır.

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 gözlenenenden aşağı yukarı 1,5 kat daha fazla idi. Eşik değerinde ≥ 60 milisaniye'nin QTcF'sinde bir artış veya QTcF aralığının 500 milisaniye'nin klinik olarak uygun potansiyel eşliğini aşması hiç bir denekte gözlemlenmemiştir.

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 gözlemlenmemiştir.

Yardımcı maddeler

NORVİR kapsül %12 w/w alkol içermektedir. Her 600 mg'lık doz 72 mg kadar alkol içerebilir. Karaciğer hastalığı, alkolizm, epilepsi, beyin hastalığı veya hasarı olanlar ve hamile kadınları ve çocuklar için bu zararlı olabilir.

NORVİR'deki polioksil 35 hintyağı, yüksek dozlarda alındığında bulantı, kusma, karın ağrısı ve şiddetli müshil etkisine neden olabilir. Barsak tıkanıklığı olduğunda verilmemelidir.

4.5 Diğer ilaçlarla etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir farmakokinetik güçlendirici olarak veya bir antiretroviral ajan olarak doze edilen ritonavir:

Ritonavirin birkaç CYP izoformuna yüksek afinitesi vardır ve şu sırayla oksidasyonu inhibe edebilirler: CYP3A4 > CYP2D6. NORVİR 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-gp 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 preparatların eş zamanlı kullanılmasıyla azalabilir. Bunun nedeni sarı kantaron tarafından ilacı metabolize eden enzimlerin indüklenmesidir. Sarı kantaron içeren bitkisel preparatlar 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.

İlaç Etkileşimleri – Ritonavir ve Proteaz Inhibitörleri					
Birlikte uygulanan ilaç	Birlikte uygulanan ilacın dozu (mg)	NORVİR dozu (mg)	Kullanılan ilaç	EAA	C_{min}
Amprenavir	600 mg 12 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	Amprenavir ²	↑ %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 ilgili ilacın KÜB'ünde mevcuttur.				
Atazanavir	300 mg 24 saatte bir	100 mg 24saatte bir	Atazanavir	↑ %86	↑ 11 katı
			Atazanavir ¹	↑ 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, ilgili ilacın KÜB'ünde mevcuttur.					
Darunavir	600 mg, tek	100 mg 12 saatte bir	Darunavir	↑ 14 katı	
	Ritonavir darunavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Terapötik etkiyi sağlamak için darunavir ritonavirle birlikte verilmelidir. Günde iki kez 100 mg üzerindeki ritonavir dozları darunavirle incelenmemiştir. Daha fazla bilgi, ilgili ilacın'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 güvenilirlik ve etkililiğini doğrulamıştır. Günde iki kez 100 mg üzerindeki Ritonavir dozları fosamprenavirle incelenmemiştir. Daha fazla bilgi, ilgili ilacın KÜB'ünde mevcuttur.				
Indinavir	800 mg 12 saatte bir	100 mg 12 saatte bir	Indinavir ³	↑ %178	belirtilmemiş
			Ritonavir	↑ %72	belirtilmemiş
	400 mg 12 saatte bir	400 mg 12 saatte bir	Indinavir ³	↔	↑ 4 katı
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir indinavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Bu kombinasyonun uygun dozları güvenilirlik 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 güvenilirlik 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 ⁴	↑ 15-katı	↑ 5-katı

			Ritonavir	↔	↔
	400 mg 12 saatte bir	400 mg 12 saatte bir	Sakinavir ⁴	↑ 17-katı	belirlenmiş
			Ritonavir	↔	↔
<p>Ritonavir sakonavirin 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.</p> <p>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.</p> <p>Daha fazla bilgi, ilgili ilaçların KÜB'ünde mevcuttur.</p>					
Tipranavir	500 mg 12 saatte bir	200 mg 12 saatte bir	Tipranavir	↑ 11 katı	↑ 29 katı
			Ritonavir	↓ %40	belirlenmiş
<p>Ritonavir tipranavirin serum düzeylerini CYP3A 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, ilgili ürünün Kısa Ürün Bilgisi'nde mevcuttur</p>					
<p>¹. Tek başına günde bir kez 400 mg atazanavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı ². Tek başına günde iki kez 1200 mg amprenavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı. ³. Tek başına günde üç kez 800 mg indinavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı ⁴. Tek başına günde üç kez 600 mg sakinavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı.</p>					
İlaç Etkileşimleri – Proteaz İnhibitörleri dışındaki Antiretroviral Ajanlarla Ritonavir					
Birlikte Uygulanan İlaç	Birlikte Uygulanan İlacın Dozu (mg)	NORVIR Dozu (mg)	Kullanılan ilaç	EAA	C _{min}
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 ¹	↔	↔
			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, ilacın 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	belirtilmemiş
	Ritonavir zidovudinin glukuronidasyonunu indükleyerek zidovudin düzeylerinde hafif düşüşlerle sonuçlanabilir. Doz değişiklikleri gerekemeyebilir.				
¹ . Paralel grup karşılaştırmasına dayalı.					
Birlikte uygulanan Non-antiretroviral İlaçlar üzerindeki Ritonavir Etkileri					
Birlikte Uygulanan İlaçlar	Birlikte Uygulanan İlacın Dozu (mg)	NORVIR Dozu (mg)	Birlikte Uygulanan İlacın Üzerindeki Etki EAA	Birlikte Uygulanan İlacın Üzerindeki Etki Cmaks	
Alfa₁-Adrenoreceptor Antagonisti					
Alfuzosin	Ritonavirin alfuzosin ile birlikte kullanılması plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabilir ve bu nedenle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).				
Amfetamin Türevleri					
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).				
Analjezikler					
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 gerekemeyebilir. Ritonavir bir diğer proteaz inhibitörü ve buprenorfinle birlikte kullanıldığında, spesifik doz bilgisi için birlikte uygulanan PI'lerinin KÜB'leri gözden geçirilmelidir.				
Petidin, piroksikam, propoksifen	Ritonavirin birlikte kullanılmasının petidin, piroksikam ve propoksifenin plazma konsantrasyonlarını artırma olasılığı nedeniyle kontrendikedir (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 ¹	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 cevaba dayanarak düşünülmelidir.			
Morfin	Bir antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavirin birlikte kullanımıyla glukuronidasyonun induksiyonu nedeniyle morfin düzeyleri azalabilir.			
Antiaritmikler				
Amiodaron, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin	Ritonavirin amiodaron, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon ve kinidin ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanacağı için kontrendikedir (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).			
Antiastmatik				
Teofilin ¹	3 mg/kg 8 saatte bir	500 mg 12 saatte bir	↓ % 43	↓ % 32
	CYP1A2'nin induksiyonu nedeniyle ritonavir birlikte uygulandığında teofilinin dozunun artırılması gerekebilir.			
Antikanser ajanlar				
Dasatinib, nilotinib, vinkistin, vinblastin	Ritonavirle birlikte uygulandığında serum konsantrasyonları yükselerek advers reaksiyonların sıklığında artış potansiyeliyle sonuçlanabilir.			
Antikoagulan				
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 kullanımı önerilmemektedir.			
Warfarin	5 mg, tek doz	400 mg 12 saatte bir		
S-Warfarin			↑ %9	↓ %9
R-Warfarin			↓ % 33	↔
	CYP1A2 ve CYP2C9'un induksiyonu 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.			
Antikonvülzanlar				
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.			
Antidepresanlar				
Amitriptilin, fluoksetin,	Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirin CYP2D6'yı inhibe etmesi olasıdır ve			

imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin	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.			
Antihistaminikler				
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.			
Anti-enfektifler				
Fusidik Asit	Ritonavirin hem fusidik asit hem de ritonavir ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanması olasıdır ve bu nedenle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).			
Rifabutin ¹	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 kontrendikedir (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'nin Kısa Ürün Bilgisi'ne spesifik öneriler için bakınız. Tüberkülozun HIV ile enfekte hastalardaki resmi kılavuz ilkelerine uyulmalıdır.			
Rifampisin	Rifampisin ritonavirin metabolize edilmesini uyarırsa da, sınırlı veriler yüksek dozda ritonavir (günde iki kez 600 mg) rifampisinle uygulandığında, rifampisin 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.			
Klaritromisin	500 mg 12 saatte bir	200 mg 8 saatte bir	↑ %77	↑ %31
14-OH klaritromisin metaboliti			↓ % 100	↓% 99
	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.			
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 saatte 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 ²	800 mg/160 mg, tek doz	500 mg 12 saatte bir	↓ % 20/ ↑ %20	↔
	Birlikte uygulandığında ritonavir tedavisi sırasında sulfametoksazol/trimetoprim doz değişikliği genel olarak gerekmez.			
Antipsikotikler/ Nöroleptikler				
Klozapin, pimozid	Ritonavirin birlikte uygulanması klozapin veya pimozid plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabilir ve bu nedenle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirin CYP2D6'yı inhibe etmesi 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 (bkz. bölüm 4.3).			
Ketiapin	CYP3A'nın ritonavir ile inhibisyonu sebebiyle, ketiapin konsantrasyonlarının artması beklenir. Ketiapin ile ilişkili toksisiteyi arttırabileceğinden, Norvir ve ketiapinin birlikte uygulanması kontrendikedir .			
β2- adrenoseptör agonisti (uzun etkili)				
Salmeterol	Ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak salmeterolun plazma konsantrasyonlarında belirgin bir yükselme beklenir. Bu nedenle, birlikte kullanım önerilmez.			
Kalsiyum kanal antagonistleri				
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.			
Ergot Türevleri				
Dihidroergotamin,	Ritonavirin birlikte uygulanması ergot türevlerinin plazma konsantrasyonlarında			

ergonovin, ergotamin, metilergonovin	yükselmeye sonuçlanabileceği için kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).			
GI motilite ajanı (Prokinetik)				
Sisaprid	Ritonavirin sisapridin ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarında yükselmeye sonuçlanabileceği için kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).			
HCV Proteaz İnhibitörü				
Simeprevir	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.			
HMG Co-A Redüktaz İnhibitörleri				
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 kontrendikedir (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 rosuvastatinin 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.			
Hormonal kontraseptif				
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).			
İmmunosupresanlar				
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.			
Fosfodiesteraz inhibitörleri				
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 kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).			
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).			
Tadalafil	20 mg, tek doz	200 mg 12 saatte	↑ %124	↔

		bir		
	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'ne 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).			
Sedatifler/ hinoptikler				
Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral ve parenteral midazolam ve triazolam	Ritonavirin klorazepat, diazepam, estazolam ve flurazepam ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabileceği için kontrendikedir (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 proteaz inhibitörleriyle 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 kontrendikedir (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 . Yükselmış 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 induksiyonu 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.			
Uyku İlacı				
Zolpidem	5 mg	200 mg, 4 doz	↑ %28	↑ % 22
	Zolpidem ve ritonavir aşırı sedatif etkileri açısından dikkatle izlenerek birlikte uygulanabilir.			

Sigaranın bırakılması				
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 induksiyonundan 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.			
Steroids				
Flutikazon propionat sıvı nazal spray	günde 200 mikrogram	100 mg 12 saatte bir	↑ ~350-katı	↑ ~ 25-katı
	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 budesonid 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.			
Endotelin reseptör antagonistleri				
Bosentan	Bosentanın ritonavir ile birlikte uygulanması bosentan maksimum kararlı durum konsantrasyonunu (C_{maks}) ve eğri altında kalan alanı (EAA) artırabilir. Reçeteleme bilgisi için bosentanın KÜB'ne bakınız.			
Anti-Gut Tedavileri				
Kolsişin	Ritonavir ile birlikte uygulandığında kolsişin konsantrasyonunun artması beklenir. Reçeteleme bilgisi için lütfen KÜB'sine bakınız.			
	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_{min} : minimum plazma konsantrasyonu				
C_{maks} : maksimum plazma konsantrasyonu				

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

Disülfiram : NORVİR kapsül etanol (%12 w/w) içermektedir. Bu sebeple NORVİR ile birlikte alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan disilfram veya disülfiram gibi alkol ile reaksiyon veren ilaçlar alınmamalıdır.

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 de mevcuttur.

Proton pompa inhibitörleri ve H₂-reseptör antagonistleri: Proton pompa inhibitörleri ve H₂-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/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ritonavir oral kontraseptiflerle etkileşime girmektedir. Bu nedenle, tedavi sırasında etkili ve güvenli bir alternatif doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi:

Sınırlı sayıda (>800) gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, NORVİR'in gebelik üzerinde ya da fetus/yeni doğan sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Kısım 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir (bkz. Kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik sırasında sınırlı sayıda kadın (>800) ritonavir kullanmıştır; çok sınırlı sayıda kadında (<300) maruziyet ilk trimesterde gerçekleşmiştir. 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. Sınırlı veriler, NORVİR'in genel popülasyona kıyasla doğum kusurlarını artırmadığını göstermiştir.

Laktasyon dönemi:

Bu ilacın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bir çok ilaç insan sütüne geçtiğinden ve ritonavirin bebeklerdeki gelişime etkisi bilinmediğinden, emzirme döneminde potansiyel yararın potansiyel risklere göre net olarak belirlenmesi halinde kullanılmalıdır. HIV ile enfekte kadınlar HIV bulaşmasından kaçınmak için hiçbir koşulda bebeklerini emzirmemelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir

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

Antiretroviral ajan olarak doze edilen 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 (> 1/10); yaygın (> 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (> 1/1000 ila < 1/100); seyrek (> 1/10,000 ila < 1/1,000), çok seyrek (≤ 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik ve Pazarlama Sonrası Çalışmalarda Erişkin Hastalardaki İstenmeyen Etkiler		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Yaygın	Lökositlerde azalma, hemoglobin azalması, nötrofillerde azalma, eozinofillerde artış, trombositopeni
	Yaygın olmayan	Nötrofil artışı
İmmün sistem bozuklukları	Yaygın	Ürtiker dahil olmak üzere aşırı duyarlılık, yüz ödemi

	Seyrek	Anafilaksi
Metabolik ve nütrisyonel bozukluklar	Yaygın	Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, gut, edinilmiş lipodistrofi, ödem ve periferik ödem, dehidratasyon (genellikle gastrointestinal belirtiler ile ilişkili)
	Yaygın olmayan Seyrek	Diabetes mellitus Hiperglisemi
Sinir sistemi bozuklukları	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 bozuklukları	Yaygın	Bulanık görme
Kardiyak bozukluklar	Yaygın olmayan	Miyokart enfarktüsü
Vasküler bozukluklar	Yaygın	Hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon dahil hipotansiyon, periferik soğukluk
Respiratuvar, torasik ve mediastinal bozukluklar	Çok Yaygın	Orofaringeal ağrı, öksürük, farenjit
Gastrointestinal bozukluklar	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 bozukluklar	Yaygın	Hepatit (artmış AST, ALT ve GGT dahil), artmış kan bilirubini (sarılık dahil)
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Çok Yaygın	Prurit, döküntü (eritametöz ve makülopapüler dahil)
	Yaygın	Akne
	Seyrek	Stevens Jonhson Sendromu, Toksik epidermal nekroliz (TEN)
Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları	Çok Yaygın	Artralji ve bel ağrısı
	Yaygın	Miyozit, rabdomiyozit, miyalji, miyopati/CPK artışı
Renal ve üriner bozukluklar	Yaygın	Artmış ürinasyon, renal bozukluklar

		(örn, oliguri, artmış kreatinin)
	Yaygın olmayan	Akut böbrek yetmeliği
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Yaygın	Menoraji
Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki 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

Sıklığı bilinmeyen şekilde belirtilen olaylar pazarlama sonrası süreyansta saptanmıştır.

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

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.

Kombinasyon antiretroviral tedavi hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormalliklerle bağlantılıdır (bakınız bölüm 4.4).

CART başlandığı sırada şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir inflamatuvar reaksiyon oluşabilir (bakınız 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 (bakınız bölüm 4.4).

Ritonavir tedavisi alan ve hipertrigliseridemi geliştiren hastalarda pankreatit gözlemlenmiştir. Bazı vakalarda ölüm gözlemlenmiştir. İleri seviyede olan HIV hastaları yükselmiş trigliserid ve pankreatit riskine sahip olabilirler (bakınız 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 (bakınız bölüm 4.4).

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 (TÜFAM)'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 ritonavir alan bir hastada parestezi bildirilmiştir. Parestezi doz azaldıktan sonra ortadan kalkmıştır. Eozinofili ile seyreden bir renal yetmezlik olgusu bildirilmiştir.

Doz aşımının tedavisi

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

Ritonavir aşırı dozu için spesifik bir antidot yoktur. Ritonavir aşırı dozunun tedavisi vital belirtilerin monitörizasyonu 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: J05A E03

Farmakokinetik güçlendirici olarak uygulanan ritonavir

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

Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavir

Ritonavir, oral yoldan etkili olan HIV-1 ve HIV-2 aspartil proteazların peptidomimetik bir 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 etkililiğı kanıtlanmış olan ilk proteaz inhibitörüdür (1996'da onaylanmıştır). Ancak, ritonavirin metabolik inhibitör özellikleri nedeniyle, ritonavir klinik uygulamada diğer proteaz inhibitörleri için farmakokinetik bir güçlendirici olarak kullanılmaktadır (bakınız bölüm 4.2).

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 ≤ 100 hücre/mikrolitre olan HIV-1 enfekte hastalarda ilave tedavi olarak ritonavir kullanılan, 1996'da tamamlanan bir çalışma mortalitede ve AIDS'i işaret eden 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 PI ve lamivudin kullanmamış 50 çocuk 12 saatte bir 350 veya 450 mg/m^2 ritonavir ile birlikte 8 saatte bir 160 mg/m^2 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 ≤ 400 kopya/ml düzeyine düşmüştür. Yanıt her iki doz rejiminde ve hasta yaşlarına göre benzer bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Absorpsiyon:

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, klerenste (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_{\max}) artan dozla ortalama 4 saatte sabit olarak kalmıştır. Renal klerens 0.1 l/saatten daha azdır ve doz aralığı içinde görece sabittir.

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

Ritonavir Doz Rejimi					
	100 mg günde bir defa	100 mg günde iki defa ¹	200 mg günde bir defa	200 mg günde iki defa	600 mg günde iki defa
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	0.84 ± 0.39	0.89	3.4 ± 1.3	4.5 ± 1.3	11.2 ± 3.6

$C_{\text{çukur}}(\mu\text{g/ml})$	0.08 ± 0.04	0.22	0.16 ± 0.10	0.6 ± 0.2	3.7 ± 2.6
EAA ₁₂ yada EAA ₂₄ (mikrogram•saat/ml)	6.6 ± 2.4	6.2	20.0 ± 5.6	21.92 ± 6.48	77.5 ± 31.5
$t_{1/2}$ (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

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

Besinlerin oral absorpsiyon üzerindeki etkileri:

Ritonavirin yemekle birlikte verilmesi açlık durumunda alınmasına göre daha yüksek ritonavir maruziyeti sağlamaktadır.

Dağılım:

Tek bir 600 mg dozdan sonra ritonavirin sanal dağılım hacmi (V_B/F) ortalama 20 - 40 l'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.

¹⁴C-işaretli ritonavir ile sıçanlarda yapılan doku dağılımı çalışmaları ritonavirin 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 PI'nin (ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen başka ürünlerin) farmakokinetiği üzerinde belirgin etkileri olduğu ve diğer PI'nin ritonavirin farmakokinetiğini etkileyebildiği gösterilmiştir (bakınız 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.

Pediyatrik hastalar: Ritonavirin kararlı durum farmakokinetik parametreleri günde iki defa 250 mg/m² ile günde iki defa 400 mg/m² arasında dozlar alan 2 yaşın üstündeki HIV enfeksiyonlu çocuklarda değerlendirilmiştir. Günde iki defa 350 - 400 mg/m² dozundan sonra pediyatrik hastalardaki ritonavir konsantrasyonları, günde iki defa 600 mg (ortalama 330 mg/m²) alan erişkinlerdeki ile kıyaslanabilir düzeydedir. Doz gruplarında ritonavir oral klerensi

(CL/F/m²) 2 yaşın üstündeki pedyatrik hastalarda, erişkin hastalara göre ortalama 1.5 - 1.7 kat daha hızlıdır.

Ritonavirin kararlı durumdaki farmakokinetik parametreleri günde iki defa 350 - 450 mg/m² arasındaki dozları alan 2 yaşından küçük, HIV ile enfekte çocuklarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ritonavir konsantrasyonları yüksek değişkenlik göstermekte olup günde iki defa 600 mg (ortalama 330 mg/m²) alan erişkinlerdekine göre biraz daha düşüktür. Doz gruplarında ritonavirin oral klerensi (CL/F/m²) yaşla birlikte azalmakta olup ortanca değerler 3 aylıktan küçük çocuklarda 9.0 L/saat/m², 3-6 aylık çocuklarda 7.8 L/saat/m² ve 6 – 24 aylık çocuklarda 4.4 L/saat/m² dir.

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 bulunamamıştır.

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

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 enzimlerdeki 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 karsinogenesisite çalışmaları bu türler için tümörojenik potansiyeli göstermiş ama bunlar insanlarla ilgili görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Alkol, bütile hidroksi tolüen (E321), oleik asit, polioksil 35 hintyağı. jelatin, “sorbitol special” (sorbitol sorbitolanhidridler ve mannitol), gliserin, titanyum dioksit (beyaz renk), orta zincirli trigliseridler, lesitin, siyah mürekkep: propilen glikol, siyah demir oksit, polivinil asetat ftalat, politetilen glikol 400 ve amonyum hidroksittir.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Hastaya uygulanana kadar buzdolabında (2°C - 8°C) saklanmalıdır. Otuz gün içinde kullanılması ve 25°C'nin altında saklanması şartıyla hastanın ilacı buzdolabına koymasına gerek yoktur.

Donmasından ve aşırı sığağa maruz kalmasından kaçınılmalıdır. Şişe sıkıca kapalı tutulmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Norvir yumuşak kapsül polipropilen kapaklı, 84 kapsül içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişelerin içinde sunulmaktadır.

Norvir yumuşak kapsül için iki farklı kutu boyutu mevcuttur.

- 84 kapsüllük 1 şişe (84 kapsül)
- 84 kapsüllük 4 şişe (336 kapsül)

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 Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park, Kelif Plaza 3. Blok
Kat:16-17 34768 Ümraniye/İstanbul

Telefon: 0216 6360600

Fax: 0216 4250969

8. RUHSAT NUMARASI: 134/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 17/10/2012
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ