

## 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 oral yoldan verilir ve yemekle birlikte alınmalıdır (bkz., Bölüm 5.2).

NORVİR 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 kullanılmalıdır.)

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 klirensi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, renal yetersizliği olan hastalarda toplam klirensinde 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'in 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

| Oral solüsyon dozu               | Tablet 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 |

NORVİR, güvenlilik ve etkililik 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 klirensi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, renal yetersizliği olan hastalarda toplam vücut klirensinde 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.

Geriyatrik popülasyon:

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

### 4.3 Kontrendikasyonlar

NORVİR, ritonavir veya içinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz., Bölüm 6.1).

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 kullanıldığında plazmada düzeyleri yükselen ilaçlar</b> |  |  |
| $\alpha_1$ - Adrenoseptör Antagonistleri                            | Alfuzosin  | Alfuzosinin plazma konsantrasyonlarında şiddetli 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 konsantrasyonlarında ki 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, 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.  |
| 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. Sildenafil plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, sildenafil ile ilişkili advers etki potansiyelinde (hipotansiyon ve senkop dahil) artış. Erektile disfonksiyonu olan hastalarda sildenafille birlikte kullanımı için bakınız 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   | 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 retinit, 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 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 klirensi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, renal yetersizliği olan hastalarda toplam vücut klirensinde azalma beklenmemektedir (bkz., Bölüm 4.2).

Klinik uygulamada (bkz., Bölüm 4.8), tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte kullanımda böbrek bozukluğu, böbrek yetmezliği, artmış kreatinin, hipofosfatemi, 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 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 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 artırması 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. HMGCoA 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 ritonavir 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 artırabilecek 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:

Delamanid CYP3A'nın güçlü bir inhibitörü (ritonavir) ile birlikte alınması, QTc uzamasıyla ilişkili delamanid metabolitine maruziyeti arttırabilir. 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 hepatoksisite 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 P1'leriyle birlikte veya olmaksızın) P-glikoprotein aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi zamanla azalabilir (örn. digoksin ve feksofenadin- bakınız, 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 P1'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 güvenlik 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 güvenlik 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 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, 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 güvenlilik ve etkililiğini doğrulamıştır. Günde iki kez 100 mg üzerindeki Ritonavir dozları fosamprenavirle incelenmemiştir. Daha fazla bilgi, fosamprenavir KÜB'ünde mevcuttur.  |                         |                        |                 |               |
| Indinavir  | 800 mg 12<br>saatte bir   | 100 mg 12<br>saatte bir | Indinavir <sup>3</sup> | ↑ %178          | belirtilmemiş |
|            |   |                         | Ritonavir              | ↑ %72           | belirtilmemiş |
|            | 400 mg 12<br>saatte bir   | 400 mg 12<br>saatte bir | Indinavir <sup>3</sup> | ↔               | ↑ 4 katı      |
|            |   |                         | Ritonavir              | ↔               | ↔             |
|            | Ritonavir indinavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Bu kombinasyonun uygun dozları güvenlilik 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<br>saatte bir  | 100 mg 12<br>saatte bir | Nelfinavir             | ↑ %20<br>ila 39 | belirlenmemiş |
|            | 750 mg, tek   | 500 mg 12<br>saatte bir | Nelfinavir             | ↑ %152          | belirlenmemiş |
|            |   |                         | Ritonavir              | ↔               | ↔             |
|            | Ritonavir nelfinavirin serum düzeylerini CYP3A4 inhibisyonu sonucunda yükseltir. Bu kombinasyonun uygun dozları güvenlilik ve etkililik açısından belirlenmemiştir. Günde iki kez 100 mg üstü dozlarla ritonavir kaynaklı farmakokinetik artırımın minimal faydası elde edilir.   |                         |                        |                 |               |
| Sakinavir  | 1000 mg 12<br>saatte bir  | 100 mg 12<br>saatte bir | Sakinavir <sup>4</sup> | ↑ 15-katı       | ↑ 5-katı      |
|            |   |                         | Ritonavir              | ↔               | ↔             |
|            | 400 mg 12<br>saatte bir   | 400 mg 12<br>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<br>saatte bir   | 200 mg 12<br>saatte bir | Tipranavir             | ↑ 11 katı       | ↑ 29 katı     |

|   |   | Ritonavir   | ↓%40                    | belirlenmemiş |                  |
|---|---|---|-------------------------|---------------|------------------|
| 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, tipranavir KÜB'ünde mevcuttur.   |   |   |                         |               |                  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tek başına günde bir kez 400 mg atazanavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı</li> <li>2. Tek başına günde iki kez 1200 mg amprenavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı</li> <li>3. Tek başına günde üç kez 800 mg indinavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı</li> <li>4. Tek başına günde üç kez 600 mg sakonavirle çapraz çalışma karşılaştırmasına dayalı</li> </ol> |   |   |                         |               |                  |
| <b>İlaç Etkileşimleri – Proteaz İnhibitörleri dışındaki Antiretroviral Ajanlarla Ritonavir</b>  |   |   |                         |               |                  |
| 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               | ↑ %16<br>1    | ↑ %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   | 600 mg 12   | Nevirapin               | ↔             | ↔                |

|  |   |                         |  |  |                      |
|--|---|-------------------------|--|--|----------------------|
|  | saatte bir  | saatte bir              |  |  |                      |
|  |   |                         | 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 gerekmebilir.  |                         |  |  |                      |
|  | 1. Paralel grup karşılaştırmasına dayalı.   |                         |  |  |                      |
| <b>Birlikte uygulanan Non-antiretroviral İlaçlar üzerindeki Ritonavir Etkileri</b> |   |                         |  |  |                      |
| <b>Birlikte Uygulanan İlaçlar</b>  | <b>Birlikte Uygulanan İlacın Dozu (mg)</b>  | <b>NORVİR Dozu (mg)</b> | <b>Birlikte Uygulanan İlacın Üzerindeki Etki EAA</b> | <b>Birlikte Uygulanan İlacın Üzerindeki Etki Cmaks</b> |                      |
| <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 gerekmebilir. 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<br>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 induksiyonu 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>Antiaritmikler</b>   |  |                                    |        |               |
| Amiodaron,<br>bepridil,<br>dronedaron<br>enkainid,<br>flekanid,<br>propafenon,<br>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<br>doz   | 300 mg 12<br>saatte bir, 3<br>gün  | ↑ %86  | belirtilmemiş |
|   | 0,4 mg tek oral<br>doz   | 200 mg 12<br>saatte bir, 13<br>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>Antiastmatik</b>   |  |                                    |        |               |
| Teofilin <sup>1</sup>   | 3 mg/kg 8 saatte<br>bir  | 500 mg 12<br>saatte bir            | ↓ % 43 | ↓ % 32        |
|   | CYP1A2'nin induksiyonu nedeniyle ritonavir birlikte uygulandığında teofilinin dozunun artırılması gerekebilir.   |                                    |        |               |
| <b>Antikanser ajanlar</b>   |  |                                    |        |               |
| Afatinib  | 20 mg, tek doz   | 200 q12s/1s<br>önce                | ↑ %48  | ↑ %39         |
|   | 40 mg, tek doz   | 200 q12s/<br>birlikte alınmış      | ↑ %19  | ↑ %4          |
|   | 40 mg, tek doz   | 200 q12s/6s<br>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,<br>nilotinib,<br>vinkristin,<br>vinblastin | Ritonavirle birlikte uygulandığında serum konsantrasyonları yükselerek advers reaksiyonların sıklığında artış potansiyeliyle sonuçlanabilir.   |                         |        |       |
| İbrutinib   | Serum konsantrasyonları ritonavirin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak artabilir, bu da tümör lizis sendromu riskinde dahil olmak üzere toksisite riskinin artmasına neden olur. İbrutinib ile ritonavir birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Eğer faydası riskten fazlaysa ve ritonavir kullanılması zorunluysa, ibrutinib dozu 140 mg'a düşürülmeli ve hasta toksisite açısından yakından izlenmelidir.  |                         |        |       |
| 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)<br>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<br>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 (Bölüm 4.4 ve vorapaksar KÜB'e bakınız.).   |                         |        |       |
| Varfarin  | 5 mg, tek doz  | 400 mg 12<br>saatte bir |        |       |
| S-Varfarin  |  |                         | ↑ %9   | ↓ %9  |
| R-Varfarin  |  |                         | ↓ % 33 | ↔     |
|   | CYP1A2 ve CYP2C9'un induksiyonu R- varfarin düzeylerinde azalmaya yol açarken, ritonavirle birlikte uygulandığında S-varfarin üzerinde küçük farmakokinetik etki gözlenir. Azalmış R-varfarin düzeyleri antikoagulyasyonda azalmaya yol açabilir, bu nedenle varfarin 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,  | Bir farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ajan olarak  |                         |        |       |

|  |   |                       |            |      |
|--|---|-----------------------|------------|------|
| lamotrigin,<br>fenitoin  | 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,<br>fluoksetin,<br>imipramin,<br>nortriptilin,<br>paroksetin,<br>sertralın  | Antiretroviral ajan olarak uygulanan ritonavirin CYP2D6'yı inhibe etmesi olasıdır ve sonuç olarak desipramin, imipramin, amitriptilin, nortriptilin, fluoksetin, paroksetin veya sertralının 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 <sub>maks</sub> '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.<br>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,<br>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<br>saatte bir | ↑ 4-katı  | ↑ 2,5-katı |
| 25-O-desasetil<br>rifabutin<br>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, 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<br>bir   | 400 mg 12<br>saatte bir | ↓ %82     | ↓ %66      |
|   | 200 mg 12 saatte<br>bir   | 100 mg 12<br>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 saatte<br>bir   | 200 mg 8<br>saatte bir  | ↑ %77     | ↑ %31      |
|   |   |                         | ↓ % 100   | ↓ % 99     |
| 14-OH                                     | Klaritromisinin geniş terapötik penceresi nedeniyle, renal fonksiyonu   |                         |           |            |

|  |  |                      |                  |        |
|--|--|----------------------|------------------|--------|
| klaritromisin metaboliti                       | 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 klirensi 30 ila 60 ml/dak olan hastalarda doz %50 azaltılmalıdır, kreatinin klirensi 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 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 <sup>2</sup>      | 800mg/160mg, tek doz   | 500mg 12 saatte bir  | ↓ % 20/<br>↑ %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, 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.  |                      |                  |        |
| 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,<br>diltiazem,<br>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<br>ergonovin,<br>ergotamin,<br>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>  |   |                         |            |            |
| Simeprevir   | 200 mg günde<br>bir kez   | 100 mg 12<br>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,<br>Fluvastatin,<br>Lovastatin,<br>Pravastatin,<br>Rosuvastatin,<br>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 rosuvastatinin mümkün olan en düşük dozları kullanılmalıdır. Pravastatin ve fluvastatin 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,   | 500 mg 12               | ↓ % 40     | ↓ % 32     |

|   |  |                      |           |            |
|---|--|----------------------|-----------|------------|
|   | tek doz  | saatte bir           |           |            |
|   | 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 bkz.. |                      |           |            |
| 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 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.   |                              |             |        |
| <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                    | ↓ %66       | ↓%62   |

|  |  |                      |       |      |
|--|--|----------------------|-------|------|
|  |  | saatte bir           |       |      |
|  | <p>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.</p>  |                      |       |      |
| <b>Steroidler</b>  |  |                      |       |      |
| İnhale, enjektabl veya intranazal Flutikazon propionate, budesonid, triamsinolon                             | <p>Ritonavir ile inhale veya intranazal 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.</p> |                      |       |      |
| Deksametazon   | <p>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.</p>   |                      |       |      |
| Prednizolon  | 20 mg  | 200 mg 12 saatte bir | ↑ %28 | ↑ %9 |
|  | <p>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.</p>   |                      |       |      |
| <b>Tiroid hormonu replasman tedavisi</b>   |  |                      |       |      |
| Levotiroksin   | <p>Ritonavir içeren ürünler ve levotiroksin arasındaki potansiyel etkileşimi gösteren pazarlama sonrası vakaları rapor edilmiştir. Lopinavir / ritonavir tedavisine başlandıktan ve / veya sona ermesinden en az bir ay sonra levotiroksin ile tedavi edilen hastalarda Tiroid uyarıcı hormon (TSH) izlenmelidir.</p>  |                      |       |      |
| <p>1. Paralel grup karşılaştırmasına dayalı<br/>2. Sulfametoksazol trimetoprimle birlikte uygulanmıştır.</p> |  |                      |       |      |
| Tablolarda yer alan sembol ve kısaltmaların açıklanması  |  |                      |       |      |
| ↑ artış  |  |                      |       |      |
| ↓ düşüş  |  |                      |       |      |
| ↔ değişiklik mevcut değil  |  |                      |       |      |



|   |
|---|
| EAA: eğri altında kalan alan                      |
| C <sub>min</sub> : minimum plazma konsatrasyonu   |
| C <sub>maks</sub> : maksimum plazma konsatrasyonu |

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 de 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 PI'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   |
| Bağımsızlık 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 yetmezliği  |
| 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 (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 alan bir hastada parestezi bildirilmiştir. Parestezi doz

azaldıktan 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, proteaz inhibitörleri

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 ile 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 inhibisyonu, enzimin *gag-pol* poliprotein prekürsörünü işleme 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

gözlenenenden 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 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 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 ≤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 ≤ 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 açılmayan 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 klirens 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.

| <b>Ritonavir Doz Rejimi</b>                                   |                       |                                    |                       |                       |                       |
|---|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | 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> (mcg/ml)                                    | 0,84 ± 0,39           | 0,89                               | 3,4 ± 1,3             | 4,5 ± 1,3             | 11,2 ± 3,6            |
| C <sub>çukur</sub> (mcg/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>½</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 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'in 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 etkileyebileceği 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 klirensi 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. İlâveten, 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 karsinogenisite çalışmaları bu türler için tümörojenik potansiyeli göstermiş ama bunlar insanlarla ilgili görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet:

Kopovidon  
Sorbitan laurat  
Kalsiyum hidrojen fosfat susuz  
Kolloidal susuz silika (E551)  
Sodyum stearil fumurat

#### Film-kaplama:

Hipromelloz  
Titanyum dioksit (E171)  
Makrogol  
Hidroksiopropil metilsellüloz  
Talk (E553)  
Kolloidal susuz silika (E551)  
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 altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

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

NORVİR için üç farklı kutu boyutu mevcuttur.

- 30 Film Tablet içeren şişe
- 60 Film Tablet içeren şişe
- 90 Film Tablet içeren 3 şişe (30 tablet x 3 şişe)

Bütün kutu boyutları pazarda bulunmayabilir.

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

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 1-16-17  
34768 Ümraniye/İstanbul

**Tel:** 0216 636 06 00

**Faks:** 0216 425 09 69

## **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**