

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norvir 100 mg soft capsules
Норвир 100 mg меки капсули

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 1-12254/24.01.06

687/13-12-05 

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула Norvir съдържа 100 mg ritonavir.
За помощни вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Norvir е показан за приложение в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечението на пациенти, инфектирани с HIV-1 (възрастни и деца над 2 години).

При пациенти, които са били лекувани с протеазен инхибитор, изборът на ritonavir трябва да се основава на изследвания на индивидуалната резистентност на вируса и историята на лечението на пациентите.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употреба при възрастни: меките капсули Norvir се прилагат перорално и за предпочитане по време на хранене. Препоръчаната дозировка на меките капсули Norvir е 600 mg (6 капсули) два пъти дневно през устата.

Постепенното увеличаване на дозировката на ritonavir в началото на лечението може да спомогне за подобряване на поносимостта.

Комбиниран терапевтичен режим, съдържащ само един протеазен инхибитор (ПИ), при възрастни: Лечението трябва да започне с 300 mg (3 капсули) два пъти дневно за период от три дни и да се повишава с по 100 mg (1 капсула) два пъти дневно, до достигане на 600 mg на два приема през интервали, не по-дълги от 14 дни. Пациентите не трябва да остават на 300 mg два пъти дневно повече от 3 дни.

Комбинираните терапевтични режими, съдържащи два ПИ: Клиничният опит в лечението с два лекарствени продукта, включващо терапевтични дози ritonavir и друг протеазен инхибитор, е ограничен. Ritonavir екстензивно инхибира метаболизма на повечето протеазни инхибитори. От това следва, че трябва внимателно да се обсъди лечението с комбинация от два лекарствени продукта, съдържаща ritonavir, като се вземат под внимание фармакокинетичните взаимодействия и профила на

безопасност на прилаганите лекарства. В този клас лекарствени продукти съществува екстензивна кръстосана резистентност. Трябва да се разгледа комбинирането на два ПИ с най-малко припокриване на профила на резистентност. Употребата на ritonavir в такива терапевтични режими трябва да се ръководи от тези фактори.

Ritonavir като модулиращ фармакокинетиката на други ПИ: В клиничната практика ritonavir често се използва за модулиране на фармакокинетиката (в ниски дози от 100-200 mg един или два пъти дневно), за да повишава плазмените концентрации на други ПИ при възрастни пациенти, инфектирани с HIV. За допълнителна специфична информация се отнесете към Кратките характеристики на продукта на съответните ПИ. Вижте също раздел 4.5.

При употреба на ritonavir едновременно със saquinavir дозата се титрира внимателно, като се започва с ritonavir в дозировка 300 mg два пъти дневно.

При употреба на ritonavir едновременно с indinavir дозата се титрира внимателно, като се започва с ritonavir в дозировка 200 mg два пъти дневно и се увеличава с по 100 mg два пъти дневно до достигане на 400 mg два пъти дневно за 2 седмици.

Употреба при деца (над 2-годишна възраст): Препоръчаната дозировка на Norvir при деца е 350 mg/m² през устата два пъти дневно и не трябва да надхвърля 600 mg два пъти дневно. Norvir трябва да се въвежда в дозировка 250 mg/m² и да се увеличава на 2- до 3-дневни интервали с по 50 mg/m² два пъти дневно (моля, отнесете се към Кратката характеристика на продукта за пероралния разтвор Norvir 80 mg/ml).

При по-големи деца е възможно, за поддържащо дозиране, меките капсули да заместят с перорален разтвор.

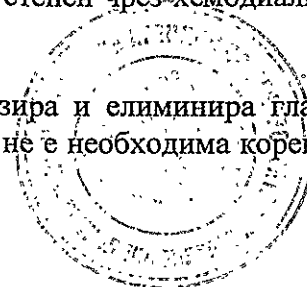
Преминаване от дозиране с перорален разтвор на меки капсули при деца:

Доза на пероралния разтвор	Доза на капсулите
175 mg (2.2 ml) два пъти дневно	200 mg сутрин и 200 mg вечер
350 mg (4.4 ml) два пъти дневно	400 mg сутрин и 300 mg вечер
437.5 mg (5.5 ml) два пъти дневно	500 mg сутрин и 400 mg вечер
525 mg (6.6 ml) два пъти дневно	500 mg сутрин и 500 mg вечер

Не е установена безопасността и ефективността на ritonavir при деца под 2 годишна възраст.

Бъбречна недостатъчност: понастоящем няма специфични данни за тази популация пациенти и затова не могат да се направят специфични препоръки за дозиране. Тъй като ritonavir е свързан с плазмените протеини в голяма степен, малко вероятно е той да бъде отстранен в значителна степен чрез-хемодиализа или перитонеална диализа.

Чернодробна недостатъчност: ritonavir се метаболизира и елиминира главно от черния дроб. Фармакокинетичните данни показват, че не е необходима корекция на



дозата при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (виж раздел 5.2). Norvir не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (виж раздел 4.3).

Ritonavir трябва да се назначава от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

4.3 Противопоказания

Пациенти с известна свръхчувствителност към ritonavir или някое от помощните вещества. Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че ritonavir е мощен инхибитор на CYP3A- и CYP2D6-медираните биотрансформации. Въз основа главно на литературни данни се очаква ritonavir да предизвиква голямо увеличение на плазмените концентрации на следните лекарствени продукти: amiodarone, astemizole, bepridil, bupropion, cisapride, clozapine, dihydroergotamine, encainide, ergotamine, flecainide, meperidine, pimozide, piroxicam, propafenone, propoxyphene, quinidine и terfenadine. При тези лекарствени продукти е установен риск от аритмии, хематологични аномалии, припадъци и други потенциално тежки нежелани реакции. В допълнение, с едновременното приложение на ritonavir и ergotamine или dihydroergotamine се асоциира остра ерготинова токсичност, характеризираща се с периферен вазоспазъм и исхемия. Тези лекарствени продукти не трябва да се назначават едновременно с ritonavir. Също така, е възможно ritonavir да предизвика голямо увеличение на следните високо метаболизирани седативи и хипнотици: clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam и triazolam. Поради възможността за изключително силно успокоително действие и потискане на дишането от страна на някои от тези лекарства, те не трябва да се прилагат едновременно с ritonavir.

Едновременното приложение на ritonavir и rifabutin е противопоказано поради клинични последици като увеит в резултат на многократното увеличение на серумната концентрация на rifabutin.

Едновременното приложение на ritonavir (400 mg два пъти дневно и повече) с variconazole е противопоказано, тъй като ritonavir значимо понижава нивата на variconazole (виж раздел 4.5).

Пациентите на ritonavir не трябва да употребяват продукти като жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от намаляване на плазмените концентрации и терапевтичния ефект на ritonavir (виж раздел 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Пациенти със съпътстващи заболявания

Бъбречни заболявания: Няма данни за фармакокинетиката и безопасността на ritonavir при пациенти със значимо увреждане на бъбречната функция.

Чернодробни заболявания: безопасността и ефективността на Norvir не е установена при пациенти със съпътстващо значително чернодробно увреждане. Norvir е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (виж раздел 4.3). Пациентите с хроничен хепатит В или С, и лекувани с комбинирана

антиретровирусна терапия са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антиретровирусна терапия за хепатит В или С, моля отнесете се към съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Пациентите с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит имат повишена честота на отклонения на чернодробните функции по време на комбинирана антивирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако има доказателства за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

Хемофилия: има съобщения за повишено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При повечето от половината съобщавани случаи, лечението с протеазен инхибитор е било продължено или започнато отново, ако е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на въздействие не е изяснен. Затова пациентите с хемофилия трябва да бъдат запознати с възможността от засилено кървене.

Синдром на имуно реактивиране: при пациенти инфектирани с HIV, с тежък имунен дефицит по време на започването на комбинираното антиретровирусно лечение (КАРЛ), може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Типично, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започване на КАРЛ. Съответни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се започне лечение.

Безопасността и ефикасността на ritonavir при деца до 2-годишна възраст не са установени.

Все още не са налице фармакокинетични данни за приложението при човека на комбинация от ritonavir и други антиретровирусни лекарствени продукти, различни от zidovudine или didanosine (ddI). Въпреки че, клиничната употреба на комбинация със zalcitabine (ddC) и stavudine (d4T) при сравнително ограничен брой пациенти изглежда не се асоциира с неблагоприятни реакции, употребата на комбинации на ritonavir с други нуклеозидни аналози трябва да се ръководи от внимателно наблюдение на терапевтичния ефект и безопасността.

Препоръчва се по-внимателно наблюдение при възникване на диария. Относително високата честота на диарията по време на лечение с ritonavir може да компрометира резорбцията и ефикасността (поради влошен комплайънс) на ritonavir или другите едновременно прилагани лекарствени продукти. Тежко персистиращо повръщане и/или диария, свързани с приложението на ritonavir, може също така да компрометират бъбречната функция. Препоръчително е при пациенти с увредена бъбречна функция да се проследява функцията на бъбреците.

Едно фармакокинетично проучване показва, че ritonavir екстензивно инхибира метаболизма на saquinavir, което води до голямо увеличение на плазмените концентрации на saquinavir (виж раздел 4.5). Дози по-високи от 400 mg два пъти дневно на едното от двете лекарства се асоциират с повишена честота на нежеланите реакции.

Меките капсули Norvir съдържат алкохол (12% w/w), поради което трябва да се избягва едновременното приложение на Norvir и disulfiram, или с лекарствени продукти с подобни на disulfiram реакции (напр. metronidazole).

Новооткрит захарен диабет, хипергликемия или обостряне на съществуващ захарен диабет се съобщават при пациенти, приемащи протеазни инхибитори. В някои от тези случаи хипергликемията е тежка, а в някои случаи се асоциира с кетоацидоза. Много пациенти имат смесено състояние като при някои от тях се налага лечение с лекарствени продукти, които се асоциират с развитие на захарен диабет или хипергликемия.

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределение на мастната тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV. Дългосрочните последствия на тези реакции понастоящем не са известни. Познанията за механизма са непълни. Налична е хипотетична връзка между висцералната липоматоза и ПИ, и липоатрофията и инхибиторите на обратната транскриптаза (ИОТ). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст, и фактори свързани с лекарствения продукт като по-голяма продължителност на антиретровирусното лечение и свързаните метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физичните белези за преразпределение на мастната тъкан. Трябва да се вземат предвид измерването на серумните липиди и кръвната глюкоза на гладно. Липидните нарушения трябва да се лекуват както е клинично подходящо (виж раздел 4.8).

Особено внимание се изисква при предписването на ritonavir при пациенти, приемащи trazodone. Trazodone е субстрат на CYP3A4 и едновременното приложение на ritonavir се очаква да повиши нивата на trazodone. Нежелани реакции като гадене, замаяност, хипотония и синкоп, бяха наблюдавани у здрави доброволци при проучвания на взаимодействията при еднократна доза (виж раздел 4.5).

Особено внимание се изисква при назначаването на sildenafil, tadalafil или vardenafil на пациенти, приемащи ritonavir. Очаква се едновременното приложение на ritonavir с тези лекарствени продукти да предизвика значително повишение на техните концентрации и да доведе до асоциирани нежелани реакции като хипотония и удължена ерекция (виж също раздел 4.5).

HMG-CoA редуктазните инхибитори simvastatin и lovastatin са много зависими от CYP3A за своя метаболизъм, затова едновременната употреба на Norvir със simvastatin или lovastatin не се препоръчва, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Необходимо е внимание и намаляване на дозите, ако Norvir се използва съвместно с atorvastatin, който се метаболизира в по-малка степен от CYP3A. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчват pravastatin или fluvastatin (виж раздел 4.5).

Не се препоръчва едновременната употреба на Norvir и fluticasone или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4, освен ако потенциалната полза от лечението не превишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адренална супресия (виж раздел 4.5).

Особено внимание се изисква, при предписването на ritonavir на пациенти, приемащи digoxin. Очаква се едновременната употреба на ritonavir и digoxin да повиши концентрациите на digoxin. Повишените нива на digoxin намаляват с времето (виж раздел 4.5).

При назначаването на ritonavir на пациенти, които вече са на терапия с digoxin, обичайната доза на digoxin трябва да се редуцира наполовина и пациентите да се наблюдават по-внимателно от обикновено, няколко седмици след започване на едновременното приложение на ritonavir и digoxin.

При назначаването на digoxin на пациенти, които вече са на терапия с ritonavir, digoxin трябва да се титрира по-внимателно от обичайното. Нивата на digoxin трябва да се мониторира по-често от обичайното за този период, като дозата при необходимост се коригира въз основа на клиничните и електрокардиографски данни, както и данните за нивата на digoxin.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Виж също така ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ (раздел 4.3).

Ritonavir има голям афинитет към няколко изоформи от ензимната система cytochrome P450 (CYP) при следната класация: CYP3A > CYP2D6 > CYP2C9. В допълнение на лекарствата, изброени в раздела Противопоказания, за следните лекарствени продукти или лекарствени класове е известно или се подозира, че се метаболизират от същите тези изоензими на cytochrome P450: имunosупресори (напр. cyclosporine, tacrolimus), макролидни антибиотици (напр. erythromycin), различни стероиди (напр. dexamethasone, prednisolone), други инхибитори на HIV-протеазата, delavirdine, неседативни антихистамини (напр. loratidine), buspirone, калциеви антагонисти, някои трициклични антидепресанти (напр. desipramine, imipramine, amitriptyline, nortriptyline), други антидепресанти (напр. fluoxetine, paroxetine, sertraline), невролептици (напр. haloperidol, risperidone, thioridazine), противогъбични (напр. itraconazole), морфиномиметици (напр. fentanyl), carbamazepine, tolbutamide, amphetamine и амфетаминови деривати. Поради възможността от значително повишаване на серумните концентрации на тези лекарствени продукти, те не трябва да се прилагат едновременно с ritonavir, без внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи. Препоръчва се внимателно наблюдение на терапевтичните ефекти и нежеланите реакции, когато тези лекарства се прилагат едновременно с ritonavir.

Концентрациите на пероралния антикоагулант warfarin може да бъдат повлияни, и забележимо намалени, при едновременно приложение с ritonavir. Това често води до намалена антикоагулация, поради това се препоръчва следене на антикоагулационните параметри.

Серумните концентрации на ritonavir могат да бъдат намалени при едновременна употреба с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Този ефект се дължи на индуцирането на лекарства метаболизиращите ензими от жълтия кантарион. Затова билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с ritonavir. Ако пациентът вече получава жълт кантарион, спрете жълтия кантарион и ако е възможно проверете нивата на вируса. Нивата на ritonavir може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Може да е необходимо коригиране на дозата на ritonavir. Индуциращият ефект може да персистира за поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.

Няма налични фармакокинетични данни за едновременна употреба на морфин и ritonavir. Въз основа на метаболизма на морфина (глюкуронидизиране) може да се очакват по-ниски концентрации на морфина.

Norvir УВЕЛИЧАВА AUC (площта под кривата) на следните лекарства, когато се прилагат едновременно с ritonavir:

Clarithromycin: поради голямата терапевтична ширина на clarithromycin не се налага намаляване на дозировката при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациентите с увредена бъбречна функция трябва да се разгледат следните възможности за промяна на дозовия режим: при креатининов клирънс (CL_{CR}) от 30 до 60 ml/min дозировката на clarithromycin трябва да се намали с 50%, при $CL_{CR} < 30$ ml/min дозировката на clarithromycin трябва да се намали с 75%. Дозировка на clarithromycin >1 g дневно не трябва да се прилага едновременно с Norvir.

Desipramine: трябва да се обърне внимание на намаляване на дозировката на desipramine при пациенти, приемащи такава комбинация.

Rifabutin и неговия активен метаболит 25-O-desacetyl rifabutin: едновременната употреба с ritonavir води до многократно увеличение на AUC на rifabutin и неговия активен метаболит 25-O-desacetyl rifabutin с клинични последствия. Поради тази причина едновременното приложение на ritonavir и rifabutin е противопоказано (виж раздел 4.3).

Saquinavir: данните от фармакокинетични проучвания при пациенти показват, че едновременното приложение на ritonavir 400 mg два пъти дневно предизвиква многократно увеличение на стационарната концентрация на saquinavir в кръвта (AUC 17-кратно, C_{max} 14-кратно увеличение). Дози по-високи от 400 mg два пъти дневно и от двете лекарства водят до повишена честота на нежеланите реакции.

При пациенти, инфектирани с HIV, Invirase и Fortovase, в комбинация с ritonavir при дози от 1000/100 mg два пъти дневно водят до системна експозиция на saquinavir за 24 часов период, по-голяма от тази, постигната с Fortovase 1200 mg три пъти дневно. За допълнителна информация, лекарствата трябва да се отнесат към кратките характеристики на продуктите Invirase и Fortovase.

Indinavir: Ritonavir инхибира метаболизма на indinavir, метаболит от CYP3A. При здрави доброволци прием на 200 mg до 400 mg ritonavir два пъти дневно, приемани с единични дози 400 mg до 600 mg indinavir увеличават AUC на indinavir със 185% до 475%, C_{max} с 21% до 110% и C_{8h} 11 до 33 пъти в сравнение с монотерапия с indinavir

400 mg до 600 mg. Едновременното приложение на 400 mg ritonavir и 400 mg indinavir два пъти дневно по време на хранене дава сходно увеличение на AUC на indinavir, 4-кратно увеличение на C_{min} и 50% до 60% намаление на C_{max} в сравнение със стойностите на тези параметри при приложение на 800 mg indinavir три пъти дневно на гладно. Едновременното прилагане на ritonavir и indinavir ще доведе до увеличени серумни концентрации на indinavir. Данните за безопасността и ефикасността на приложението на тази комбинация при пациенти са ограничени. Рискът от нефролитиаза може да се повиши, когато дозите indinavir са равни или по-високи от 800 mg два пъти дневно при едновременно приложение с ritonavir. Необходимо е адекватно хидратиране и мониториране на пациентите.

Nelfinavir: Взаимодействието между ritonavir и nelfinavir вероятно включва както инхибиране, така и индуциране на Cytochrome P450. Успоредното приложение на ritonavir 400 mg два пъти дневно увеличава значително концентрациите на M8 (главния активен метаболит на nelfinavir) и води до по-малко увеличение на концентрациите на nelfinavir. В едно клинично изпитване при 10 пациенти, които едновременно са приемали nelfinavir 750 mg и ritonavir 400 mg два пъти дневно, се наблюдава леко увеличение на AUC (160%), C_{max} (121%) и C_{trough} (123%) на nelfinavir в сравнение с исторически данни за приложението на nelfinavir 750 mg три пъти дневно като монотерапия. AUC на M8 се повишава с 347%.

Amprenavir: концентрациите на amprenavir се повишават, когато се прилага съвместно с ritonavir, поради инхибиране на метаболизма на amprenavir, медирано от изоензимите на Cytochrome P450. Допълнителни дози ritonavir, даден заедно с amprenavir водят до клинично значимо увеличение на AUC и C_{min} с вариabilно действие върху максималните концентрации. Когато се дават в комбинация при възрастни трябва да бъдат използвани намалени дози от двата лекарствени продукта (amprenavir 600 mg два пъти дневно и ritonavir 100 mg два пъти дневно). За допълнителна информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта agenerase.

Efavirenz: При здрави доброволци, приемащи 500 mg ritonavir два пъти дневно едновременно с efavirenz 600 mg веднъж дневно, стационарната AUC на efavirenz се повишава с 21%. Наблюдавано е асоциирано увеличение на AUC на ritonavir със 17%. При пациентите на този терапевтичен режим, честотата на нежеланите реакции (напр. замаяност, гадене, парестезия) и аномалиите в лабораторните показатели (увеличени чернодробни ензими) е по-висока.

Nevirapine: едновременното приложение на ritonavir в терапевтични дози не води до клинично значими промени в плазмените концентрации на ritonavir или nevirapine. За повече информация лекарите трябва да направят справка с кратката характеристика на продукта nevirapine.

Delavirdine: delavirdine е инхибитор на метаболизма, медиран от CYP3A. В публикувано проучване, едновременното приложение на клинични дози delavirdine 400 mg три пъти дневно с ritonavir 600 mg два пъти дневно (n=12 пациенти, инфектирани с HIV) се съобщава, че повишава стационарните концентрации C_{max} и AUC на ritonavir с приблизително 50%, а C_{min} с около 75%. Въз основа на сравнение с исторически данни, фармакокинетиката на delavirdine, изглежда не се повлиява от

ritonavir. Когато се използва в комбинация с delavirdine трябва да се обмисли намаляване на дозата на ritonavir.

Sildenafil: едновременно приложение на sildenafil 100 mg единична доза и ritonavir 500 mg два пъти дневно довежда до 300% (четирикратно) увеличение на стационарните максимални концентрации $C_{\max}$ и 1000% (11-кратно) увеличение на плазмената AUC на sildenafil. Двадесет и четири часа след приема на sildenafil плазмените концентрации на sildenafil са приблизително 200 ng/ml в сравнение с 5 ng/ml, когато sildenafil се прилага като монотерапия.

Sildenafil няма никакъв ефект върху фармакокинетиката на ritonavir. Въз основа на тези данни не се препоръчва едновременно приложение на sildenafil и ritonavir и в никакъв случай дозировката на sildenafil не трябва да надвишава 25 mg за 48 часа (виж също раздел 4.4).

Tadalafil: едновременно приложение с ritonavir 200 mg, два пъти дневно, увеличава експозицията (площ под кривата, AUC) при доза на tadalafil 20 mg със 124%, без промяна в максималната концентрация ($C_{\max}$). Tadalafil трябва да се използва много внимателно в редуцирани дози, не по-големи от 10 mg на всеки 72 часа, при повишен контрол за нежелани реакции (виж раздел 4.4).

Vardenafil: едновременно приложение на ritonavir 600 mg, два пъти дневно, с vardenafil 5 mg, води до 49-кратно увеличение на AUC за vardenafil и 13-кратно увеличение на $C_{\max}$ на vardenafil. Vardenafil трябва да се прилага само много внимателно и в редуцирани дози, не повече от 2,5 mg на всеки 72 часа, при повишен контрол за нежелани реакции (виж раздел 4.4).

Trazodone: едновременно приложение на 50 mg trazodone и 200 mg ritonavir, увеличава средната AUC за trazodone средно два пъти в еднодозово, плацебо-контролирано кръстосано проучване върху здрави доброволци. В същото проучване се наблюдаваха нежелани реакции като гадене, световъртеж, хипотония и синкоп, при лицата, приемащи едновременно ritonavir и trazodone, но не и в групата на trazodone плюс плацебо. Ако trazodone се използва едновременно с ritonavir, комбинацията трябва да се прилага внимателно, като се започне с най-ниската доза от антидепресанта и при непрекъснат мониторинг на клиничния отговор и поносимостта.

Ketoconazole: едновременно приложение на ritonavir и ketoconazole води до отчетливо увеличение на плазмените концентрации на ketoconazole: средна AUC₀₋₂₄ се увеличава 3,4 пъти, а $C_{\max}$ се увеличава 1,6 пъти. Средното време на полуживот на ketoconazole се увеличава от 2,7 на 13,2 часа. Поради голямото увеличение при двете лекарства, дози ketoconazole от 200 mg дневно или по-високи не трябва да се прилагат едновременно с ritonavir, без да се оцени съотношението между риск и полза. Това взаимодействие може да има сериозни гастроинтестинални и чернодробни последствия.

Alprazolam: след 10 дневно приложение на ritonavir даден в дози титрирани до 500 mg двукратно дневно, AUC на alprazolam не се повлиява значително по време на едновременно приложение. В публикувано проучване, краткотрайното приложение на ritonavir (200 mg двукратно дневно за 2 дни) води до 2,5-кратно

повишение на AUC на alprazolam. Alprazolam може да се използва едновременно по време на хронично лечение с ritonavir (>10 дни). Трябва да се гарантира внимание по отношение на едновременното приложение с alprazolam, по време на първите няколко дни след започване на лечението с ritonavir, преди да се прояви индуцирането на метаболизма на alprazolam.

Triazolam: в публикувано проучване, краткотрайното едновременно приложение на ritonavir и triazolam води до много голямо (>20 пъти) повишение в AUC на triazolam. Тези данни са в подкрепа на това, че triazolam и ritonavir не трябва да се прилагат едновременно (виж раздел 4.3).

Zolpidem: в публикувано проучване, краткотрайното едновременно приложение на ritonavir и zolpidem води до малко (<30%) повишение в AUC на zolpidem. Тези данни подкрепят, че едновременното приложение на zolpidem и ritonavir може да става при внимателно проследяване за прекомерни седативни ефекти.

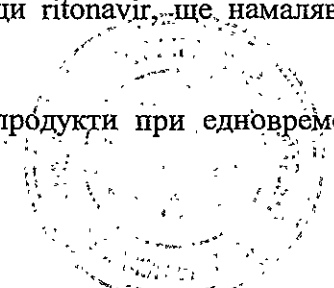
Fusidic acid: едновременно приложение на ritonavir и fusidic acid се очаква да повиши значително плазмените концентрации на fusidic acid и ritonavir.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: HMG-CoA редуктазните инхибитори, които са много зависими от CYP3A метаболизма, като lovastatin и simvastatin се очаква да имат значително повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с Norvir. Тъй като повишените концентрации на HMG-CoA редуктазните инхибитори може да доведе до миопатия, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с Norvir не се препоръчва. Atorvastatin е по-малко зависим от CYP3A за метаболизма. Когато се използва с Norvir трябва да се прилагат най-ниските възможни дози atorvastatin. Метаболизмът на pravastatin и fluvastatin не е зависим от CYP3A, и не се очакват взаимодействия с Norvir. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазните инхибитори се препоръчват pravastatin или fluvastatin.

Buspirone: ritonavir се свързва с повишаване на риска от нежелани реакции на buspirone (като неврологични или психиатрични нарушения), когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно. Това може да бъде обяснено с клинично значимо покачване на нивата на buspirone поради инхибиране от ritonavir на CYP3A-зависимия метаболизъм на buspirone. Когато ritonavir се прилага едновременно с buspirone трябва да се упражни внимание и клинично проследяване.

Digoxin: влиянието на ritonavir върху нивата на digoxin е изследвано в две проучвания. При първото от тях приложението на ritonavir за два дни увеличава средната AUC за единична доза digoxin средно с +86% (степенуване 5-225%). При второто проучване приложението на ritonavir за 13 дни увеличава средната AUC за единична доза digoxin с +22% (степенуване -21 - +67%). Предполага се, че това взаимодействие се дължи на модифициращия ефект на ritonavir върху медириния от Р-глицопротейн транспорт на digoxin. Тези данни предполагат, че увеличените стойности на AUC за digoxin при пациенти, приемащи ritonavir, ще намаляват с времето.

Norvir НАМАЛЯВА AUC на следните лекарствени продукти при едновременно приложение:



Zidovudine (AZT) и ddI: Zidovudine и ddI имат малък, ако не никакъв ефект върху фармакокинетиката на ritonavir. В едно клинично изпитване е установено, че ritonavir намалява средната AUC на zidovudine с приблизително 25%, но продължителността на изпитването не е била достатъчна за достигане на равновесни концентрации на ritonavir. Ritonavir води до намаление на средните ddI AUC с 13%, когато са дадени на интервал 2.5 часа от ritonavir. Промяна на дозировката на AZT или ddI по време на едновременно прилагане на Norvir обикновено не се налага. Все пак, приемът на ritonavir и ddI трябва да бъде разделен с интервал от 2,5 часа, за да се избегнат несъвместимости. Все още няма данни за фармакокинетиката при комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, различни от zidovudine и ddI при човека (виж раздел 4.4).

Voriconazole: ritonavir (два пъти дневно по 400 mg в продължение на 9 дни) намалява AUC в равновесно състояние (steady state) при перорален прием на voriconazole (начална доза 400 mg два пъти дневно, последвана от 200 mg два пъти дневно за 8 дни) средно с 82% при здрави лица. Поради това едновременният прием на ritonavir (400 mg два пъти дневно или повече) и voriconazole е противопоказан. Ефектът на взаимодействие на по-ниски дози ritonavir (100 – 200 mg), когато ritonavir се използва за фармакокинетично усилване на ефекта на други протеазни инхибитори, не е проучен. Приемането на voriconazole не влияе върху нивата на ritonavir.

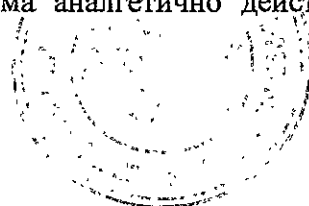
Ethinyl oestradiol: тъй като едновременното приложение на ritonavir с перорални контрацептиви в точно определена комбинация води до намаляване на средната AUC на ethinyl oestradiol с 41%, трябва да се обсъди увеличаване на дозировката на пероралните контрацептиви съдържащи ethinyl oestradiol или да се премине към алтернативен метод за контрацепция.

Theophylline: може да се наложи повишаване на дозите theophylline, тъй като едновременното приложение на ritonavir предизвиква приблизително 45% намаление на AUC на theophylline.

Фиксирана комбинация sulfamethoxazole/trimetoprim: едновременното приложение на Norvir и sulfamethoxazole/trimetoprim доведе до 20% намаление на AUC на sulfamethoxazole и 20% увеличение на AUC на trimetoprim. Не е необходима корекция на дозировката на sulfamethoxazole/trimetoprim при едновременно приложение с Norvir.

Methadone: едновременното приложение на ritonavir и methadone води до намаление на средната AUC на methadone с 36%. В зависимост от повлияването на пациента може да се наложи повишаване на дозата methadone при едновременното приложение с ritonavir.

Meperidine: едновременното приложение на многократни дози ritonavir и еднократна перорална доза meperidine води до 62% намаление в AUC на meperidine и 47% увеличение в AUC на normeperidine. Повишението на дозата и продължителното приложение на meperidine и ritonavir не се препоръчват поради повишените концентрации на метаболита normeperidine, който има аналгетично действие и действа като стимулант на ЦНС (напр. гърчове).



Fluticasone propionate: в клинично проучване, където капсули ritonavir от 100 mg, два пъти дневно са прилагани едновременно с 50 mcg интраназален fluticasone propionate (4: пъти дневно) за седем дни при здрави лица, плазмените нива на fluticasone propionate се повишават значително, докато основните кортизолови нива намаляват с приблизително 86% (90% доверителен интервал 82-89%). По-големи ефекти може да се очакват, когато fluticasone propionate се инхалира. Съобщавани са системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адренална супресия, когато ritonavir е даван едновременно с инхалаторно или интраназално приложен fluticasone propionate; това може да се случи и с други кортикостероиди, напр. budesonide. Следователно, едновременното приложение на Norvir (включително ниски дози ritonavir) и инхалаторно, или интраназално приложени глюкокортикоиди не се препоръчва освен ако потенциалната полза от лечението не надвишава риска от ефектите на системните кортикостероиди. Трябва да се обсъди редуциране на дозата на глюкокортикоидите, с проследяване от близо. Нещо повече, в случай на прекъсване на глюкокортикоидите трябва да се извърши прогресивно намаление на дозата за по-продължителен период. Ефектите на високата системна експозиция на fluticasone върху плазмените нива на ritonavir все още не са познати (виж раздел 4.4).

Тъй като ritonavir се свързва във висока степен с плазмените протеини, възможността за усилване на терапевтичния и токсичния ефект поради изместване от местата за свързване с протеините от лекарствени продукти прилагани съвместно трябва да се има предвид.

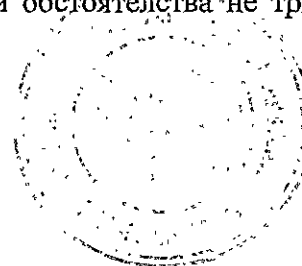
При едновременно приложение на ritonavir и disopyramide, mexiletine, nefazadone или fluoxetine се съобщават реакции от страна на сърцето и нервната система. Възможността за лекарствени взаимодействия не може да се изключи.

4.6 Бременност и кърмене

Не са наблюдавани свързани с лекарствен продукт малформации при приложението на ritonavir на плъхове или зайци.

Токсичният ефект върху развитието, наблюдаван при плъхове (смърт на ембриона, намалена телесна маса на плода, забавяне на осификацията и висцерални промени, включително забавено спускане на тестисите) се проявява предимно при дози, токсични за майката. Токсичният ефект върху развитието при зайци (смърт на ембриона, намален брой на котилото и намалена телесна маса на плода) се появява при токсични за майката дози. Няма изпитвания при бременни жени. Този лекарствен продукт трябва да се употребява по време на бременността само ако потенциалните ползи явно превъзхождат потенциалните рискове.

Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в човешката кърма. Екскрецията в кърмата не е била измервана в проучвания при животни, но едно проучване у плъхове показва някои ефекти върху развитието на поколенията по време на кърмене, които са съответни на екскрецията на ritonavir в кърмата при този животински вид. Заразените с HIV жени при никакви обстоятелства не трябва да кърмят, за да се избегне предаването на HIV.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания на Norvir по отношение ефектите му върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като сънливост и замаяност са сред известните нежелани реакции, това трябва да се вземе под внимание, когато се касае за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

От клинични изпитвания върху 1033 пациенти (фаза II/III) при $\geq 2\%$ от тях се съобщават следните нежелани реакции с възможна, вероятна или неизвестна връзка с ritonavir:

Класификация на очакваните честоти:

Много чести ($> 1/10$)

Чести ($> 1/100$, $< 1/10$)

Нечести ($> 1/1000$, $< 1/100$)

Редки ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

Много чести и считани като ясно свързани с ritonavir са гадене, диария, повръщане, астения, промяна на вкуса, периорална и периферна парестезия.

Нервна система: замаяност, парестезия, хиперестезия, сънливост, безсъние и тревожност са съобщавани често.

Сърдечносъдова система: често е съобщавана вазодилатация.

Дихателна система: често са съобщавани фарингит и усилване на кашлица.

Гастроинтестинални нарушения: много често съобщавана реакция е коремната болка. Често са съобщавани диспепсия, анорексия, локално възпаление на гърлото, флатуленция, сухота в устата, оригване, язви по лигавицата на устата.

Мускулно-скелетна система: много често съобщавани са повишение на креатининфосфокиназата (СРК) и миалгия. Рядко се съобщава за миозит. Рабдомиолиза се съобщава рядко при приложение с протеазни инхибитори, по-специално в комбинация с нуклеозидни аналози.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: много често се съобщават обриви; сърбеж и изпотяване.

Съобщавани са алергични реакции, включително уртикария, леки кожни ерупции, бронхоспазм, и ангиоедем. Има съобщения за редки случаи на анафилаксия и синдром на Stevens-Johnson.

Други нарушения: много често съобщавана реакция е главоболие. Често са съобщавани треска, болка и загуба на тегло.

Има спонтанни съобщения за тромбоцитопения, гърчове и менорагия.

Съобщава се за дехидратация обикновено асоциирана с гастроинтестиналната симптоматика и понякога водеща до хипотония, синкоп или бъбречна недостатъчност. Синкоп, ортостатична хипотония и бъбречна недостатъчност се съобщават и при отсъствие на дехидратация.

Повишаване на чернодробните трансаминази, надхвърлящо петкратно горната граница, или нормални, клиничен хепатит и жълтеница се проявяват при пациенти, приемащи ritonavir като монотерапия или в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределение на мастната тъкан (липодистрофия) при някои пациенти, инфектирани с HIV, включително загуба на периферна подкожна и в областта на лицето мастна тъкан, увеличение на интраабдоминалната и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и дорзоцервикално натрупване на мазнини (биволска гърбица).

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с метаболитни аномалии като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4).

При пациенти, инфектирани с HIV, с тежък имунен дефицит по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ), могат да възникнат възпалителни реакции от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4).

Съобщавана е хипергликемия при лица с или без анамнеза за диабет. Не е установена връзката между причина и ефект.

Ясно свързани с лечението с ritonavir е хипертриглицеридемията, хиперхолестеролемията и хиперурикемията.

Панкреатит е наблюдаван у пациенти, лекувани с Norvir, включително такива, които развиват хипертриглицеридемия. Има случаи със смъртен изход. Пациентите с напреднал СПИН може би са изправени пред риска от повишение на триглицеридите и панкреатит.

Трябва да се обсъди вероятността за възникване на панкреатит, ако са налице клинични симптоми (гадене, повръщане, коремни болки) или аномалии в клинично-лабораторните показатели (повишение на серумните нива на липазата и амилазата), които предполагат поява на панкреатит. Пациентите с такава симптоматика трябва да бъдат прегледани и ако се постави диагноза панкреатит лечението с Norvir трябва да се преустанови.

Клинико-лабораторни показатели:

Високи стойности на гама-глутамил транспептидазата (GGT), високи стойности на креатининфосфокиназа (СРК), високи триглицериди, висока аланин-трансаминаза (SGPT); високи стойности на аспартат-трансаминаза (SGOT), висока амилаза, висока

пикочна киселина, ниски стойности на калия, намаление на стойностите на свободния и общ тироксин (T₄) са съобщавани често.

Нечести събития са високи стойности на глюкозата, нисък общ калций, висок магнезий, висок общ билирубин, високи стойности на алкалната фосфатаза.

Хематологични показатели:

Нисък брой бели кръвни клетки, нисък хемоглобин, нисък брой неутрофили и висок брой еозинофили са съобщавани често. Нечестите събития са висок брой бели кръвни клетки, висок брой неутрофили и удължено протромбиново време.

4.9 Предозиране

Опитът с остро предозиране с ritonavir при хора е ограничен. Един пациент в клинично проучване е приел 1500 mg ritonavir дневно за два дни и се съобщава за парестезия, която отзвучала след намаляване на дозата. Съобщава се за един случай на бъбречна недостатъчност с еозинофилия.

Признаците на токсичност, наблюдавани у животни (мишки и плъхове) включват намалена активност, атаксия, диспнея и тремор.

Специфичен антидот за предозиране с ritonavir няма. Лечението на предозиране с ritonavir трябва да се състои в обща поддържаща терапия, включително наблюдение на жизнените признаци и общия клиничен статус на пациента. Във връзка с разтворимостта на продукта и възможността за трансинтестинално елиминиране се препоръчват стомашни промивки и приложение на активен въглен при предозиране. Поради екстензивния метаболизъм на ritonavir в черния дроб и изключително високата му степен на свързване с плазмените протеини, ritonavir вероятно не би могъл да бъде отстранен в значима степен с диализни методи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусно лекарство за системна употреба.
АТС код: J05A E03.

Приет перорално ritonavir е активен пептидомиметичен инхибитор на HIV-1 и HIV-2 аспартил протеазите. Потискането на HIV протеазата поставя ензима в невъзможност да трансформира полипротеиновия прекурсор *gag-pol* и това води до образуване на морфологично незрели частици HIV, които нямат инфектогенна активност. Ritonavir притежава селективен афинитет към HIV протеазата и има малка инхибиторна активност към човешките аспартил протеази.

Данни от проучвания *in vitro* показват, че ritonavir е активен към всички щамове на HIV, изследвани в различни трансформирани и първични човешки клетъчни линии. Концентрацията на ritonavir, която инхибира вирусната репликация *in vitro* 50% и 90% е съответно приблизително 0,02 mcM и 0,11 mcM. Сходен инхибиращ потенциал беше установен и при AZT-чувствителни и AZT-резистентни щамове на

HIV. Проучванията, в които се измерва директната клетъчна токсичност на ritonavir за няколко клетъчни линии, не показват директна токсичност при концентрации до 25 mcM, което дава терапевтичен индекс *in vitro* най-малко 1000.

Резистентност

Резистентните към ritonavir изолати от HIV-1 са определени *in vitro*. Резистентните изолати показват намалена чувствителност към ritonavir, а генотипният анализ показва, че резистентността може да се отнася предимно на специфични аминокиселинни субституции в HIV-1 протеазата в кодони 82 и 84.

Чувствителността на клиничните изолати към ritonavir е наблюдавана в контролирани клинични изпитвания. Някои пациенти, приемащи ritonavir като монотерапия, развиват щамове на HIV с намалена чувствителност към ritonavir. Сериен генотипен и фенотипен анализ показва, че чувствителността към ritonavir намалява последователно и стъпаловидно. Първоначални мутации се явяват в позиция 82 на дивия вирус – заместване на валин с аланин или фенилаланин (V82A/F). Вирусните щамове, изолирани *in vivo* без промяна в кодон 82 не проявяват намалена чувствителност към ritonavir.

Кръстосана резистентност към други антиретровирусни лекарствени продукти
Сериите HIV изолати, получени от шест пациенти по време на лечение с ritonavir, показват намаление на чувствителността към ritonavir *in vitro*, но не демонстрират съответно намаление на чувствителността към saquinavir *in vitro*, в сравнение със съответните изходни изолати. Но изолатите от два от тези пациенти демонстрират намаление (8-кратно) на чувствителността към indinavir *in vitro*. Малко вероятно е кръстосаната резистентност между ritonavir и инхибиторите на обратната транскриптаза, тъй като техен обект са различни таргетни ензими. Един резистентен към AZT HIV изолат, изследван *in vitro*, запази пълна чувствителност към ritonavir.

Клинични фармакодинамични данни

Ефектите на ritonavir (монотерапия или в комбинация с други антиретровирусни лекарства) върху биологичните маркери на болестната активност като броя CD4 клетки и вирусна РНК са оценявани в няколко проучвания при пациенти с HIV-1 инфекция. Най-важни са следните резултати:

Употреба при възрастни пациенти

Едно контролирано клинично проучване с ritonavir като допълнително лечение при пациенти с HIV-1 инфекция, подложени на екстензивно предварително лечение с нуклеозидни аналози и изходен брой CD4 клетки $\leq 100/\text{mcI}$ показва намаление на смъртността и явленията, характеризиращи СПИН. Средната определена промяна спрямо изходните концентрации на HIV РНК за 16 седмици беше $-0,79 \log_{10}$ (максимално средно намаление $1,29 \log_{10}$) в групата на ritonavir в сравнение с $-0,01 \log_{10}$ в контролната група. Най-често употребяваните нуклеозиди в това проучване са zidovudine, stavudine, didanosine и zalcitabine.

В едно проучване при пациенти с по-малко напреднала HIV-1 инфекция (CD4 клетки 200-500 mcI) без предходна антиретровирусна терапия ritonavir, в комбинация със zidovudine, или като монотерапия показва намаление на вирусния товар в плазмата и увеличаване на броя CD4 клетки. Ефектите на ritonavir като монотерапия неочаквано изглеждат най-малко толкова големи, колкото и на комбинираното лечение – една

констатация, която не бе адекватно обяснена. Средната определена промяна в сравнение с изходните концентрации на HIV РНК за 48 седмици е $-0,88 \log_{10}$ в групата на ritonavir в сравнение с $-0,66 \log_{10}$ в групата на ritonavir + zidovudine и $-0,42 \log_{10}$ в групата на zidovudine.

Продължаването на лечението с ritonavir трябва да се оценява по вирусния товар, поради възможността за възникване на резистентност, както е описано в раздел 4.1 Показания.

В едно открито клинично проучване при 32 пациента с HIV-1 инфекция, които не са били лекувани с антиретровирусни лекарствени продукти, комбинацията на ritonavir със zidovudine и zalcitabine намали вирусния товар (средно намаление на 20-ата седмица от $-1,76 \log_{10}$).

Употреба при деца

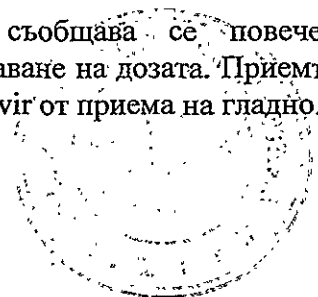
В едно открито клинично проучване при инфектирани с HIV клинично стабилни деца е налична значителна разлика ($p = 0,03$) в откриваемата РНК в полза на тройния терапевтичен режим (ritonavir, zidovudine и lamivudine), след 48-седмично лечение.

Проучванията относно оптималната комбинация, дългосрочната ефективност и безопасност на ritonavir продължават.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лекарствена форма на ritonavir за парентерално приложение не съществува, поради което не е определена неговата резорбция и абсолютна бионаличност. Фармакокинетиката на ritonavir по време на многодозови терапевтични режими е проучвана при възрастни HIV-позитивни доброволци, след прием на храна. След прием на няколко дози акумулирането на ritonavir е малко по-малко от предвидената стойност при единична доза поради зависимо от времето и дозата увеличение на явния клирънс (Cl/F). Наблюдавано е намаление с течение на времето на trough концентрациите на ritonavir, вероятно дължащо се на ензимна индукция, но изглежда настъпва стабилизиране към края на втората седмица. При стабилно състояние след дозировка 600 mg два пъти дневно се наблюдават стойности на максимална концентрация (C_{max}) и trough концентрация (C_{trough}) съответно $11,2 \pm 3,6$ и $3,7 \pm 2,6$ mcg/ml (средна стойност $\pm$ стандартно отклонение). При 12-часов интервал на дозиране, AUC_{12h} е $77,5 \pm 31,5$ mcg h/ml полуживотът ($t_{1/2}$) на ritonavir е приблизително 3 до 5 часа. Клирънсът при стабилно състояние при пациентите, лекувани с 600 mg два пъти дневно варира в диапазона $8,8 \pm 3,2$ l/h. Бъбречният клирънс е средно по-малко от 0,1 l/h и е относително постоянен, независимо от дозата. Времето за достигане на максималната концентрация (T_{max}) остава постоянно – приблизително 4 часа, при увеличаване на дозата.

Фармакокинетиката на ritonavir е дозозависима: съобщава се повече от пропорционално увеличение на AUC и C_{max} при увеличаване на дозата. Приемът по време на хранене води до по-голяма експозиция на ritonavir от приема на гладно.



Не са установени значителни разлики в AUC и $C_{\max}$ между мъже и жени. Фармакокинетичните параметри на ritonavir не се асоциират в статистически значима степен с телесното тегло или телесната маса на гладно.

Пациенти с чернодробна недостатъчност: след многократен прием на ritonavir от здрави доброволци (500 mg двукратно дневно) и лица с лека до умерена чернодробна недостатъчност (400 mg двукратно дневно), експозицията на ritonavir след нормализиране на дозата не се различава значително между двете групи.

Обемът на разпределение (V_d/F) на ritonavir е приблизително 20-40 l след прием на единична доза от 600 mg. Свързването на ritonavir с плазмените протеини се отбелязва като приблизително 98-99%. Ritonavir се свързва с човешкия алфа 1-кисел гликопротеин (AAG) и човешкия серумен албумин (HSA) със сравним афинитет. Свързването с плазмените протеини е постоянно в диапазона 1,0 – 100 mcg/ml.

Изследванията на разпределението в тъканите с помощта на маркиран с ^{14}C ritonavir при плъхове показва, че концентрациите на ritonavir са най-високи в черния дроб, надбъбрека, панкреаса, бъбреците и щитовидната жлеза. В лимфните възли на плъхове е измерено съотношение приблизително 1 между концентрациите в тъканите и плазмата, което предполага че, ritonavir се разпределя в лимфната тъкан. Ritonavir навлиза в мозъка в минимални концентрации.

Установено е, че ritonavir се метаболизира екстензивно от чернодробната ензимна система cytochrome P450 главно от изоензима CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2D6. Проучванията у животни и експериментите *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми показват, че главния път на метаболизма на ritonavir е чрез оксидация. При човека са установени 4 метаболита. Изопропилтиазол оксидационният метаболит M-2 е главния метаболит, който притежава антивирусно действие, сходно с това на изходния лекарствен продукт. Но AUC на метаболита M-2 е приблизително 3% от AUC на изходния лекарствен продукт.

Проучванията при хора с радиобелязан ritonavir показват, че излъчването на ritonavir е главно чрез чернодробно-жлъчната система; приблизително 86% от радиобелязания продукт се открива във фецеса, част от който се очаква да бъде нерезорбиран ritonavir. В тези проучвания се установи, че главният път на излъчване на ritonavir не е през бъбреците. Това е в съзвучие с наблюденията от проучванията при животни.

Фармакокинетиката в стабилноно състояние е оценявана у деца над 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 250 mg/m² два пъти дневно до 400 mg/m² два пъти дневно. Концентрациите на ritonavir, получени след прием на 350 до 400 mg/m² два пъти дневно при деца пациенти бяха сравними с тези, получени при възрастни, приемащи 600 mg (приблизително 330 mg/m²) два пъти дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при повтарящи се дози у животни идентифицират главните таргетни органи – черният дроб, ретината, щитовидната жлеза и бъбреците. Чернодробните промени включват хепатоцелуларни, жлъчни и фагоцитни елементи

и се съпровождат от увеличение на чернодробните ензими. Хиперплазия на пигментния епител на ретината и дегенерация на ретината се наблюдават във всички проучвания на ritonavir при гризачи, но не се наблюдават при кучета. Ултраструктурните доказателства предполагат, че тези промени в ретината може да са вторично следствие на фосфолипидоза. Клиничните проучвания не дават доказателства за индуцирани от лекарствения продукт промени в очите при хора. Всички промени в щитовидната жлеза са обратими при преустановяване приема на ritonavir. Клиничните проучвания при хора не показват клинично значими изменения във функционалните тестове на щитовидната жлеза. Промени в бъбреците, включително тубуларна дегенерация, хронично възпаление и протеинурия, са установени у плъхове и се счита, че се дължат на видово специфична спонтанна болест. Също така, в клиничните проучвания не са констатирани значителни бъбречни аномалии.

Не са установени мутагенни или кластогенни свойства на ritonavir в изследвания *in vitro* и *in vivo*, включително чрез теста на Ames за обратими мутации при бактерии, с използване на *S. typhimurium* и *E. coli*, тест за лимфоми при мишки, микронуклеарен тест при мишки и теста за хромозомни аберации в човешките лимфоцити.

Проучвания на дългосрочната карциногенност на ritonavir, при мишки и плъхове, разкриват туморогенен потенциал, специфичен за тези животински видове, но това не се отнася за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Меките капсули Norvir съдържат:

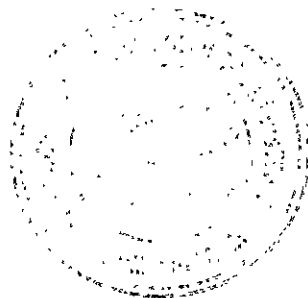
Alcohol;
Butylated hydroxytoluene (E321);
Oleic acid;
Polyoxyl 35 castor oil.

Помощните вещества в капсулната обвивка са:

Gelatine;
"sorbitol special" (т.е. sorbitol sorbitolanhidrides и mannitol),
Glycerine;
Titanium dioxide (с бял цвят);
Medium chain triglycerides;
Lecithin и

Черно мастило, съдържащо:

Propylene glycol;
Black iron oxide;
Polyvinyl acetate phthalate;
Polyethylene glycol 400;
Ammonium hydroxide.



6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Меките капсули Norvir трябва да се съхраняват в хладилник (2°C-8°C), докато се раздадат на пациента. От пациента не се изисква поставянето в хладилник, ако ще бъдат използвани в рамките на 30 дни и съхранявани под 25°C.

Избягвайте замразяване и излагане на силна топлина.

6.5 Данни за опаковката

Меките капсули Norvir се доставят в бели банки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленова капачка, съдържащи 84 капсули. Всяка опаковка съдържа 4 банки с 84 капсули (336 капсули).

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА.

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20000677

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10.11.2000 г.

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНИ ПРОМЕНИ В ТЕКСТА

Август 2005 г.

