

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use RITONAVIR TABLETS safely and effectively. See full prescribing information for RITONAVIR TABLETS. Concomitant Drug Class: Drug Name Effect on Concentration of Ritonavir or Concomitant Drug **Clinical Comment** The following have been observed in patients receiving ritonavir: ollowing have been observed in patients receiving ritonavir:
The concomitant use of ritonavir and certain other drugs may result in known or potentially significant drug interactions. Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug interactions. (5.1, 7.2)
Toxicity in preterm neonates: Ritonavir oral solution should not be used in preterm neonates in the immediate postnatal period because of possible toxicities. A safe and effective dose of ritonavir oral solution in this patient population has not been established (2.2, 5.2)
Hepatic Reactions: Fatalities have occurred. Monitor liver function before and during therapy, especially in patients with underlying hepatic disease, including hepatitis B and hepatitis C, or marked transaminase elevations (5.3, 8.6)

Parcepatitic: Fatalities have occurred; suspend therapy as clinically appropriate (5.4) Concurrent administration of salmeterol and ritonavir is not recommended. The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations RITONAVIR tablets USP 100 mg, for oral use Category of distribution: Prescription preparation index of at least 1000. Co-administration of ritonavir with several classes of drugs including seather hypototics, attainfythmics, or epic alkaloid preparations may result in potentially serious and/or life-threatening adverse events due to possible effects of ritonavir on the hepatic metabolism of certain drugs. Review medications taken by patients prior to prescribing or when prescribing other medications to patients already taking ritonavir or when prescribing other medications to patients already taking ritonavir [see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7), and Clinical Pharmacology (12.3)]. WARNING: DRUG-DRUG INTERACTIONS LEADING TO POTENTIALLY SERIOUS AND/OR LIFE THREATENING REACTIONS Dosage increase of methadone may be considered. Concentrations of fentanyl are expected to increase. Carrent only of the repetit of each every effects (including potentially fatal respiratory depression) is recommended when fentanyl is concomitantly administered with ritonavir. Narcotic Analgesic: methadone fentany Pancreatitis: Fatalities have occurred; suspend therapy as clinically appropriate (5.4) Allergic Reactions/Hypersensitivity: Allergic reactions have been reported and include anaphylaxis, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, bronchospasm and angioedema. Discontinue treatment if severe reactions develop (5.5, 6.2) PR interval prolongation may occur in some patients. Cases of second and third degree heart block have been reported. Use with caution with patients with preexisting conduction system disease, ischemic heart disease, cardiomyopathy, underlying structural heart disease or when administering with other drugs that may prolong the PR interval (5.6, 12.3) -----RECENT MAJOR CHANGES-----A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with ritonavir. Warnings and Precautions Risk of Serious Adverse Reactions Total cholesterol and triglycerides elevations: Monitor prior to therapy and periodically thereafter (5.7) Patients may develop new onset or exacerbations of diabetes mellitus, hyperglycemia (5.8)

Patients may develop immune reconstitution syndrome (5.9)

Patients may develop redistribution/accumulation of body fat (5.10) ↓ ethinyl estradiol Due to Drug Interactions (5.1) Ritonavir tablets, USP are a HIV protease inhibitor indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection (1) Do not use ritonavir with avanafil because a safe and effective avanafil dosage regimen has not been established. Particular caution should be used when prescribing sildenafil, tadalafil or vardenafil in patients receiving ritonavir. Coadministration of ritonavir with these drugs is expected to substantially increase their concentrations and may result in an increase in PDES inhibitor associated ↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafi Hemophilia: Spontaneous bleeding may occur, and additional factor VIII may be required (5.11) NONCLINICAL TOXICOLOGY -----ADVERSE REACTIONS----- Dose modification for ritonavir is necessary when used with other protease inhibitors (2) The most frequently reported adverse drug reactions among patients receiving ritonavir alone or in combination with other antiretroviral drugs were gastrointe including diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain (upper and lower)), neurological disturbances (including paresthesia and oral paresthesia), rash, and fatigue/ast 6.11 Adult patients: 600 mg twice-day with meals (2.1) Pediatrics patients: The recommended twice daily dose for children greater than one month of age is based on body surface area and should not exceed 600 mg twice daily with meals (2.2) To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Hetero Labs Limited at 866-495-1995. Ritonavir oral solution should not be administered to neonates before a postmenstrual age (first day of the mother's last menstrual period to birth plus the time elapsed after birth) of 44 weeks has been attained (2.2, 5.2). ----DRUG INTERACTIONS-Sildenafil (Revatio®) is contraindicated when used for -----DOSAGE FORMS AND STRENGTHSdministration of ritonavir can alter the concentrations of other drugs. The potential for drug-drug interactions must be considered prior to and during therapy -----USE IN SPECIFIC POPULATIONS---- Ritonavir is contraindicated in patients with known hypersensitivity to ritonavir (e.g., toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome) or any of its ingredients
(A) Nursing Mothers: Because of both the potential for HIV transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving ritonavir (8.3) Co-administration of ADCIRCA in patients on ritonavir in patients receiving ritonavir for at least one week, start ADCIRCA at 20 mg once daily. Increase to 40 mg once tally based upon individual tolerability. Co-administration with drugs highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations may be associated with serious and/or life-threatening events (4) See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA- approved patient labeling Co-administration of ritonavir in patients on ADCIRCA:
Avoid use of ADCIRCA during the initiation of ritonavir 14.1 Advanced Patients with Prior Antiretroviral Therapy Revised: 02/2016 FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*
WARNING: DRUG-DRUG INTERACTIONS LEADING TO POTENTIALLY SERIOUS AND/OR LIFE THREATENING DRUG INTERACTIONS
 Potential for Ritonavir to Affect Other Drugs
 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions once daily based upon individual tolerability. Use of PDE5 inhibitors for the treatment of erectile REACTIONS INDICATIONS AND USAGE USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.3 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use ended not to exceed the following doses DOSAGE AND ADMINISTRATION Adult Patients Pediatric Patie WARNINGS AND PRECAUTIONS OVERDOSAGE Risk of Serious Adverse Reactions Due to Drug Interactions 10.1 Acute Overdosage - Human Overdose Experience Toxicity in Preterm Neonates 10.2 Management of Overdosage Co-administration of oral midazolam with ritonavir is CONTRAINDICATED. Concomitant use of parenteral midazolam with ritonavir may increase plasma concentrations of midazolam. Co-administration should be done in a settling which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Hepatic Reactions DESCRIPTION Pancreatitis
Allergic Reactions/Hypersensitivity
PR Interval Prolongation CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action Lipid Disorders Diabetes Mellitus/Hyperglycemi NONCLINICAL TOXICOLOGY sedation.
Dosage reduction for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is Immune Reconstitution Syndrome esis, Mutagenesis, Impairment of Fertility Fat Redistribution CLINICAL STUDIES Advanced Patients with Prior Antiretroviral Therapy Patients without Prior Antiretroviral Therapy Patients with Hemophilia HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING avir tablets, USP are available in the following strength and package sizes: Concomitant use of glucocorticoids that are metabolized by CYP3A is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects. Concomitant use may result in increased steroid concentrations and reduced serum cortisol concentrations. This may increase the risk for Steroids (systemic): e.g. budesonide, dexamethasone, prednisone ↑ glucocorticoids HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING ADVERSE REACTIONS 6.1 Clinical Trial Experience 6.2 Postmarketing Experience 16.1 Ritonavir Tablets USP, 100 mg Ritonavir 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION development of systemic corticosteroid effects including Cushing's syndrome and adrenal suppression. Stimulant: methamphetamine Use with caution. A dose decrease of meth FULL PRESCRIBING INFORMATION may be needed when co-administered with ritonavir. WARNING: DRUG-DRUG INTERACTIONS LEADING TO POTENTIALLY SERIOUS AND/OR LIFE THREATENING REACTIONS Study 247 Advanced Patients Study 462 PI-Naive Patients Co-administration of ritonavir with several classes of drugs including sedative hypnotics, antiarrhythmics, or ergot alkaloid preparations may result in potentially serious and/or life-threatening adverse events due to possible effects of ritonavir on the hepatic metabolism of certain drugs. Review medications taken by patients prior to prescribing ritonavir or when prescribing other medications to patients already taking ritonavir [see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7), and Clinical Pharmacology (12.3)]. 17. PATIENT COUNSELING INFORMATION Ritonavir ZDV Ritonavir Placebo Ritonavir plus Saquinavir When co-administering ritonavir with other protease inhibitors, see the full prescribing information for the co-administered protease inhibitor including important formation for use in special populations. Patients or parents of patients should be informed that: Pregnancy Category B: Teratogenic Effects: INDICATIONS AND USAGE navir tablets, USP are indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection. > 800 mg/dL 33.6 12.6 Antiretroviral Pregnancy Registry: To monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women exposed to ritonavir, an Antiretroviral Pregnancy Registry has been established. Physicians are encouraged to register patients by calling 1-800-258-4263. 11.3 DOSAGE AND ADMINISTRATION
navir is administered orally. Ritonavir tablets should be swallowed whole, and not chewed, broken or crushed. Take ritonavir with meals. ∆ Take ritonavir with meals. Human Data ruman Data
There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Ritonavir should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
Antiretroviral Pregnancy Registry:
As of January 2012, the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) has received prospective reports of 3860 exposures to ritonavir containing regimens (1567 exposed in the first trimester and 2293 exposed in the second and third trimester). Birth defects occurred in 35 of the 1567 (2.2%) live births (first trimester exposure) and 59 of the 2293 (2.6%) live births (second/third trimester exposure). 9.9 General Dosing Guidelines
Patients who take the 600 mg twice daily soft gel capsule rionavir dose may experience more gastrointestinal side effects such as nausea, vomiting, abdomina diarrhea when switching from the soft gel capsule to the tablet formulation because of greater maximum plasma concentration (Cmax) achieved with the tablet for relative to the soft gel capsule [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Patients should also be aware that these adverse events (gastrointestinal or paresthesias) may use therapsi is continued. > 12 mg/dL 3.8 Hematology ematocrit < 30 % emoglobin < 8 g/dl 8.0 17.3 3.8 Among pregnant women in the U.S. reference population, the background rate of birth defects is 2.7%. There was no association between ritonavir and overall birth defects observed in the APR. should remain under the care of a physician when using ritonavir. 0.9 Prescribers should consult the full prescribing information and clinical study information of these protease inhibitors if they are co-administered with a reduced dose of ritonavir [see Warnings and Precautions (5) and Drug Interactions (7)].

2.1 Adult Patients Animal Data No treatment r No treatment related malformations were observed when ritonavir was administered to pregnant rats or rabbits. Developmental toxicity observed in rats (early resorptions, decreased fetal body weight and ossification delays and developmental variations) occurred at a maternally toxic dosage at an exposure equivalent to approximately 30% of that achieved with the proposed therapeutic dose. A slight increase in the incidence of cryptorchidism was also noted in rats at an exposure approximately 22% of that achieved with the proposed therapeutic dose. < 2.5 x 109/L Recommended Dosage for Treatment of HIV-1: Indicates no events reported. The recommended dosage of ritonavir is 600 mg twice daily by mouth to be taken with meals. Use of a dose titration schedule may help to reduce treatment-emergent develope events while maintaining appropriate ritonavir plasma levies. Itionavir should be started at no less than 300 mg twice daily and increased at 2 to 3 day intervals by 100 mg twice daily. The maximum dose of 600 mg twice daily should not be exceeded upon completion of the titration. al toxicity observed in rabbits (resorptions, decreased litter size and decreased fetal weights) also occurred at a maternally toxic dosage equivalent to 1.8 posed therapeutic dose based on a body surface area conversion factor. Adverse Reactions in Pediatric Patients
Ritonavir has been studied in 265 pediatric patients greater than 1 month to 21 years of age. The adverse event profile observed during pediatric clinical trials was similar to that for adult patients. 2.2 Pediatric Patients 8.3 Nursing Mothers
The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV Its not known whether infonavir is secreted in human milk. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing ELC TOWN IT POWER THE THEM IS A TOWN IN THE THEM IS A THEM Vomiting, diarrhea, and skin rash/allergy were the only drug-related clinical adverse events of moderate to severe intensity observed in greater than or equal to 2% of pediatric patients enrolled in ritonavir clinical trials. fants, mothers should be instructed <u>not to breastfeed if they are receiving ritonavir.</u> I aboratory Abnormalities in Pediatric Patients HIV-infected patients age greater than 1 month to 21 years, the antiviral activity and adverse event profile seen during clinical trials and through postmarketing re similar to that for adult patients. Potential Adverse Effects following Grade 3 to 4 laboratory abnormalities occurred in greater than 3% of pediatric patients who received treatment with ritonavir either alone or in combination h reverse transcriptase inhibitors: neutropenia (9%), hyperamylasemia (7%), thrombocytopenia (5%), anemia (4%), and elevated AST (3%). Ritonavir oral solution should not be administered to neonates before a postmenstrual age (first day of the mother's last menstrual period to birth plus the time elapsed after birth) of 44 weeks has been attained [see Warnings and Precautions (5.2)]. 6.2 Postmarketing Experience Ritionavir oral solution contains alcohol and propylene glycol. Special attention should be given to accurate calculation of the dose of ritonavir, transcription of the medication order, dispensing information and dosing instructions to minimize the risk for medication errors, and overdose. This is especially important for young children. Total amounts of alcohol and propylene glycol form all medicines that are to be given to pediatric patients 1 to 6 months of age should be taken into account in order to avoid toxicity from these excipients [see Warnings and Precautions (5.2) and Overdosage (10)]. Clinical studies of ritonavir did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic renal or cardiact function, and of concomitant disease or other drug therapy. 8.6 Hepatic Impairment ually associated with gastrointestinal symptoms, and sometimes resulting in hypotension, syncope, or renal insufficiency has been reported. Syncope, stension, and renal insufficiency have also been reported without known dehydration. 6.0 nepatic impairment. No dose adjustment of ritonavir is necessary for patients with either mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of ritonavir in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), therefore, ritonavir is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (Sex Pairmings and Precautions (5.3). Clinical Pharmacology (1.2). Table 1. Pediatric Dosage Guidelines -administration of ritonavir with ergotamine or dihydroergotamine has been associated with acute ergot toxicity characterized by vasc titonavir may produce changes in the electrocal Twice Daily Dose 250 mg per m² Twice Daily Dose 350 mg per m² Twice Daily Do: 400 mg per m² Cardiovascular System 10.1. Acute Overdosage - Human Overdose Experience

Human experience of acute overdose with ritonavir is limited. One patient in clinical trials took ritonavir 1500 mg per day for two days. The patient reported par which resolved after the dose was decreased. A post-marketing case of renal failure with eosinophilia has been reported with ritonavir overdose. 0.6 ml (50 mg) degree AV block, second-degree AV block, third-degree AV block, right bundle branch block have been reported [see Warnings and Precautions (5.6)]. 0.20 0.75 ml (60 mg) 0.9 ml (70 mg) 1 ml (80 mg) Cardiac and neurologic events have been reported when ritonavir has been co-administered with disopyramide, mexiletine, nefazodone, fluoxetine, and beta blockers The possibility of drug interaction cannot be excluded. 0.25 0.8 ml (62,5 mg) 0.9 ml (75 mg) 1.1 ml (87,5 mg) 1.9 ml (150 mg) 2.5 ml (200 mg) 0.50 Endocrine System 0.75 2.3 ml (187,5 mg) 2.8 ml (225 mg) 3.3 ml (262,5 mg) 3.75 ml (300 mg) ing's syndrome and adrenal suppression have been reported when ritonavir has been co-administered with fluticasone propionate or budesonide Treatment of overdose with ritonavir consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with ritonavir. If indicated, elimination of unabsorbed drug should be achieved by gastric lavage, usual precautions should be observed to maintain the airway. Administration of activated charcoal may also be used to aid in removal of unabsorbed drug. Should be critonavir is extensively metabolized by the liver and is highly protein bound, dialysis is unlikely to be beneficial in significant removal of the drug. However, dialysis can remove both alcohol and propylene glycol in the case of overdose with ritonavir oral solution. A Certified Poison Control Center should be consulted for up-to-date information on the management of overdose with ritonavir. <u>lervous System</u> here have been postmarketing reports of seizure. Also, see Cardiovascular System. 6.25 ml (500 mg) There have been pusumaneous groups.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Toxic epidermal necrolysis (TEN) has been reported 3.9 ml (312,5 mg) 4.7 ml (375 mg) 5.5 ml (437.5 ma) 1.50 4.7 ml (375 mg) 5.6 ml (450 mg) 6.6 ml (525 mg) Body surface area (BSA) can be calculated as follows1: See also Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Clinical Pharmacology (12.3) when co-administering ritionarity with other protease inhibitors (atznavir, (atznavir, fosamprenavir, saquinavir, and tipranavir), see the full prescribing information for that protease inhibitor including important information for drug interactions.

7.1 Potential for Ritionavir to Affect Other Drugs
Ritionavir has been found to be an inhibitor of cytochrome P450 3A (CYP3A) and may increase plasma concentrations of agents that are primarily metabolized by CYP3A. Agents that are extensively metabolized by CYP3A and have high first pass metabolism appear to be the most susceptible to large increases in AUC (greater than 3-fold) when co-administered with ritionavir. Thus, co-administration of ritionavir with drugs highly dependent on CYP3A or clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events is contraindicated. Co-administration with orders. Ht (cm) x Wt (kg) BSA (m²): vir is an inhibitor of HIV protease with activity against the Human Immunodeficiency Virus (HIV) 3600 Ritonavir, USP is chemically designated as 2, 4, 7, 12-Tetraazatridecan-13-oic acid,10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11- bis(phenylmethyl)-5-thiazolymethyl ester [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Its molecular formula is $C_{37}H_{48}N_{6}O_{5}S_{2}$, and its molecular weight is 720.94. Ritonavir has Cateogry of distribution: Prescription preparation Pharmacological classification: 7.13 Anti virals CYP3A substrates may require a dose adjustment or additional monitoring as shown in Table 5. Date of Publication: Botswana:24-11-2014 Zimbabwe: 14-05-2015 Namibia: 05-02-2015 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Ritonavir also inhibits CYP2D6 to a lesser extent. Co-administration of substrates of CYP2D6 with ritonavir could result in increases (up to 2-fold) in the AUC of the other agent, possibly requiring a proportional dosage reduction. Ritonavir also appears to induce CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP266 as well as other Manufactured by:

HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad - 500 055, Telangana, India. White to off white cansule shaped film coated tablets dehossed with 'H' on one side and 'R9' on other side Established and Other Potentially Significant Drug Interactions When co-administering ritonavir with other protease inhibitors, see the full prescribing information for that protease inhibitor including contraindication information. Ritonavir is contraindicated in patients with known hypersensitivity (e.g., toxic epidermal necrolysis (TEN) or Stevens-Johnson syndrome) to ritonavir or any of its interdelens. Table 5 provides a list of established or potentially clinically significant drug interactions. Alteration in dose or regimen may be recommended based on drug interaction studies or predicted interaction [see Clinical Pharmacology (12.3) for magnitude of interaction]. Table 5. Established and Other Potentially Significant Drug Interactions to ingrovements.

Co-administration of ritonavir with several classes of drugs (including sedative hypnotics, antiarrhythmics, or ergot alkaloid preparations) is contraindicated and may result in potentially serious and/or life-threatening adverse events due to possible effects of ritonavir on the hepatic metabolism of these drugs (see Table 2). Voriconazole and St. John's Wort are exceptions in that co-administration of ritonavir and voriconazole result as a significant decrease in plasma concentrations of voriconazole, and co-administration of ritonavir with St. John's Wort may result in decreased ritonavir plasma concentrations. Concomitant Drug Class: Drug Name Effect on Concentration of Ritonavir or Concomitant Drug Clinical Comment Table 2. Drugs that are Contraindicated with Ritonavir HIV-Antiviral Agents HIV-1 Protease Inhibitor Drug Class Drugs Within Class That Are Contraindicated With Ritonavir** Clinical Comments Ritonavir, USP is a white to off-white powder. It is freely soluble in methanol, methylene chloride, very slightly soluble in acetonitrile and practically insoluble in water. Ritonavir tablets, USP are available for oral administration in strength of 100 mg ritonavir with the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, copovidone, dibasic calcium phosphate anhydrous, sodium stearyl fumarate and sorbitan monolaurate. The tablets are coated with Opadry White which contains colloidal anhydrous silica, hydroxyrorpyl cellulose, hypromellose, polyethylene glycol, polysorbate 80, taic, and thanium dioxide. Alpha,-adrenoreceptor antagonist Alfuzosin HCL Potential for hypotension Amiodarone, flecainide, propafenone, quinidine Potential for cardiac arrhythmias. Antiarrhythmics See the complete prescribing information for Prezistad (darunavir) for details on co-administration of darunavi 600 mg twice daily with ritonavir 100 mg twice daily of darunavir 800 mg once daily with ritonavir 100 mg once HIV-1 Protease Inhibitor: When co-administered with reduced doses of ritonavir \uparrow darunavir (\uparrow AUC, \uparrow C_{max}, \uparrow C_{min}) Co-administration of voriconazole with ritonavir 400 mg every 12 hours significantly decreases voriconazole plasma concentrations and may lead to loss of antifungal response. Voriconazole is contribundicated with ritonavir doses of 400 mg every 12 hours or greater (see Drug Interactions (7.2)). Antifungal 12 CLINICAL PHARMACOLOGY Ritonavir is an antiviral drug [see Microbiology (12.4)]. See the complete prescribing information for Lexiva® (fosamprenavir) for details on co-administration of losamprenavir 700 mg twice daily with ritonavir 100 mg twice daily, tosamprenavir 1400 mg once daily, tosamprenavir 1400 mg once daily with ritonavir 200 mg once daily or fosamprenavir 1400 mg once daily with ritonavir 100 mg once daily. Alterations in concentrations are noted when reduced doses of indinavir are co-administered with ritonavir. Appropriate doses for this combination with respect to efficiency and HIV-1 Protease Inhibitor he pharmacokinetics of ritonavir has been studied in healthy volunteers and HIV-infected patients (CD₄ greater than or equal to 50 cells per µL). See Table 6 for ritonavir harmacokinetic characteristics. Ergot Derivatives Potential for acute ergot toxicity characterized by vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues including the he absolute bioavailability of ritonavir has not been determined. After a 600 mg dose of oral solution, peak concentrations of ritonavir were achieved appr hours and 4 hours after dosing under fasting and non-fasting (514 KCal; 9% fat, 12% protein, and 79% carbohydrate) conditions, ret oral midazusani vi inazusani (viazusani) ous problems can happen il you or your child takes any of t st should I tell my doctor before taking ritonavir? ore taking ritonavir, tell your doctor if you: have liver problems, including Hepatitis B or Hepatitis C. GI Motility Agen Cisapride Potential for cardiac arrhythmia HIV-1 Protease Inhibitor: Ritonavir tablets are not bioequivalent to ritonavir capsules. Under moderate fat conditions (857 kcal; 31% fat, 13% protein, 55% carbohydrates), when a single 100 mg ritonavir dose was administered as a tablet compared with a capsule, AUC(0 to ∞) met equivalence criteria but mean C_{max} was increased by 26% (92.8% confidence intervals: 115 to 739%). When co-administered with reduced doses of indina and ritonavir \uparrow indinavir(\leftrightarrow AUC, \downarrow C_{max}, \uparrow C_{min}) es for this combination, with ritonavir. Appropriate ty, have not been established. have heart problems.
have high blood sugar (diabetes).
have high blood sugar (diabetes).
have bleding problems or hemophilia.
***Orennant or plan to become pregnant. It is not known if ritonavir can harm your unborn baby. St. John's Wort (hypericum perforatum) To information is available comparing ritonavir tablets to ritonavir capsules under fasting conditions loss of virologic response and possible resistance to ritor or to the class of protease inhibitors. See the complete prescribing information for Invirase see the complete prescribing information for Invirase (saquinavir) for details on co-administration of saquinavir) 1000 mg twice daily with ritonavir 100 mg twice daily say through the given together with rifampin, due to the risk of severe hepatotoxicity (presenting as increased hepatic transaminases) if the three drugs are given together. HIV-1 Protease Inhibitor When co-administered with reduced doses of ritonay Enercy or Production Can Assorption
When the oral solution was given under non-fasting conditions, peak ritonavir concentrations decreased 23% and the extent of absorption decreased 7% relative to fasting conditions. Dilution of the oral solution, within one hour of administration, with 240 mL of chocolate milk, Advera® or Ensure® did not significantly affect the extent and rate of ritonavir absorption. Administration of a single 600 mg dose oral solution under non-fasting conditions yielded mean ± SD areas under the plasma concentration-time curve (AUCs) of 129 ± 39.3 mg_-h per ml. ↑ saquinavir (↑ AUC, ↑ C_{max}, ↑ C_{min} HMG-CoA Reductase Inhibito Lovastatin, simvastati Potential for myopathy including rhabdomyolysis A food effect is observed for ritonavir tablets. Food decreased the bioavailability of the ritonavir tablets when a single 100 mg dose of ritonavir was high fat conditions (907 keal; 52% fat, 15% protein, 33% carbohydrates), a 23% decrease in mean AUC (0 to ∞) 190% confidence intervals: 430% Neuroleptic otential for cardiac arrhythmias. A safe and effective dose has not been established when used with ritonavir. There is an increased potential for sildenafilations of the second of the secon See the complete prescribing information for Aptivus (tipranavir) for details on co-administration of tipranav 500 mg twice daily with ritonavir 200 mg twice daily PDE5 enzyme inhibito Sildenafil* (Revatio®) only when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension (Then co-administered with reduced doses of ritor tipranavir (↑ AUC, ↑ C_{max}, ↑ C_{min}) decrease in mean C_{max} [90% confidence intervals: ↓34% to ↓11%]) was observed relative to fasting conditions. Under moderate fat conditions, a 21% decrease in mean AUC (0 to ∞) [90% confidence intervals: ↓33% to ↓9%]) was observed relative to fasting HIV-1 Protease Inhibitor: otension, prolonged erection, and syncope [see Drug ractions (7.2)]. There have been reports of clinical hepatitis and hepatic decompensation including some fatalities. All patients should be followed closely with clinical and laboratory monitoring, especially those with chronic hepatitis B or Co-infection, as these patients have an increased risk of hepatotoxicity. Liver function tests should be performed prior to initiating therapy with tipranavir/intonavir, and frequently throughout the duration of treatment. lowever, the type of meal administered did not change ritonavir tablet bioavailability when high fat was compared to moderate fat meals Metabolism

Nearly all of the plasma radioactivity after a single oral 600 mg dose of ¹⁴C-ritonavir oral solution (n = 5) was attributed to unchanged ritonavir. Five ritonavir metabolites have been identified in human urine and feces. The isopropythiazole oxidation metabolite (M-2) is the major metabolite and has antiviral activity similar to that of parent drug, however, the concentrations of this metabolite in plasma are low. In vitro studies utilizing human liver microsomes have demonstrated that cytochrome P450 3A (CYP3A) is the major isoform involved in ritonavir metabolism, although CYP2D also contributes to the formation of M-2. Prolonged or increased sedation or respiratory depression [see Sedative/hypnotics Oral midazolam, triazolam * see Drug Interactions (7) for co-administration of sildenafil in patients with erectile dysfunction.
** For additional information for these contraindicated druns. see also Drug Interactions (7) Elimination
In a study of five subjects receiving a 600 mg dose of ¹⁴C-ritonavir oral solution, 11.3 ± 2.8% of the dose was excreted into the urine, with 3.5 ± 1.8% of the dose excreted as unchanged parent drug. In that study, 86.4 ± 2.9% of the dose was excreted in the feces with 33.8 ± 10.8% of the dose excreted as unchanged parent drug. Upon multiple dosing, ritonavir accumulation is less than predicted from a single dose possibly due to a time and dose-related increase in clearance. WARNINGS AND PRECAUTIONS aco-administering ritonavir with other protease inhibitors, see the full prescribing information for that protease inhibitor including important Warnings and Precautions. Ion-Nucleoside Reverse ranscriptase Inhibitor: delavirdine ↑ ritonavir (↑ AUC, ↑ C_{max}, ↑ C_{min}) Appropriate doses of this combination with respect to safety and efficacy have not been established. 5.1 Risk of Serious Adverse Reactions Due to Drug Interactions ion of ritonavir, a CYP3A inhibitor, in patients receiving medications metabolized by CYP3A or initiation of medications metabolized by CYP3A in patients already Concurrent administration of maraviroc with ritonavir wil increase plasma levels of maraviroc. For specific dosage adjustment recommendations, please refer to the complete prescribing information for Selzentry® (maraviroc). HIV-1CCR5 - antagonist: Immediate of models are consistent of the construction of the cons Table 6. Ritonavir Pharmacokinetic Characteristics Parameter Values (Mean ± SD) Clinically significant adverse reactions from greater exposures of ritonavir. itegrase Inhibitor: Raltegravi The effects of ritonavir on raltegravir with ritonavir dosag regimens greater than 100 mg twice daily have not bee evaluated, however raltegravir concentrations may be decreased with ritonavir coadministration. 0.41 ± 0.25 l/kç Loss of therapeutic effect of ritonavir and possible development of resistance. See Table 5 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations [see Drug Interactions (7)]. Consider the potential for drug interactions prior to and during ritonavir therapy, review concomitant medications during ritonavir therapy, and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant medications [see Contraindications (4) and Drug Interactions (7)]. 8.8 ± 3.2 L/h Other Agents 5.2 Toxicity in Preterm Neonales
Ritinario roral solution contains the excipients alcohol and propylene glycol. When administered concomitantly with propylene glycol, ethanol competitively inhibits the metabolism of propylene glycol, which may lead to elevated concentrations. Preterm neonates may be at an increased risk of propylene glycol, exception and report of the propylene glycol and the respective of the propylene glycol and the respective glycol, the received by leading to accumulation and potential advices events. Postmarketing life-threatening cases of cardiac toxicity (including complete AV block, bradycardia, and cardiomyopathy), lactic acidosis, acute renal failure, CNS depression and respiratory complications leading to death have been reported, predominantly in preterm encentes receiving loginalizary/fritonavir oral solution which solution which and propylene glycol.
Ritonavir oral solution should not be used in preterm encentes in the immediate postnatal period because of possible toxicities. However, if the benefit of using ritonavir oral solution which the limitant immediately after birth outwelgist his period because of possible toxicities. However, if the benefit of using ritonavir oral solution to treat HIV infection in infants immediately after birth outwelgists he period because of possible toxicities. However, if the benefit of using ritonavir oral solution which are an advanced to the proper solution of the proper solution 4.6 ± 1.6 L/h < 0.1 l/h Analgesics, Narcotic: tramadol, propoxyphene RBC/Plasma Rati Dosage increase and long-term use of meperidine with ritonavir are not recommended due to the increased concentrations of the metabolite normeperidine which has both analgesic activity and CNS stimulant activity (e.g., seizures). Anesthetic: meperidine tor. **v should I take ritonavir?** Take ritonavir exactly as prescribed by your doct rcent Bound SS = steady state; patients taking ritonavir 600 mg q12h.
Single ritonavir 600 mg dose.
Primarily bound to human serum albumin and alpha-1 acid glycoprotein over the ritonavir concentration range of 0.01 to 30 mcg/mL. Antialcoholics: disulfiram/ metronidazole Ritonavir formulations contain alcohol, which can produce disulfiram-like reactions when co-administered with disulfiram or other drugs that produce this reaction (e.g. metronidazole). Bepatic Reactions

Hepatic transaminase elevations exceeding 5 times the upper limit of normal, clinical hepatitis, and jaundice have occurred in patients receiving ritonavir alone or in combination with other antiretroviral drugs (see Table 4). There may be an increased risk for transaminase elevations in patients with underlying hepatitis 8 or C. Therefore, caution should be exercised when administering ritonavir to patients with pre-existing liver diseases, liver enzyme abnormalities, or hepatitis. Increased AST/ALT monitoring should be considered in these patients, especially during the first three months of ritonavir treatment [see Use in Specific Populations (8.6)]. There have been postmarketing reports of hepatic dysfunction, including some fatalities. These have generally occurred in patients taking multiple concomitant medications and/or with advanced AIDS. OTCF interval was evaluated in a randomized, placebo and active (moxifloxacin 400 mg once-daily) controlled crossover study in 45 healthy adults, with 10 measurements over 12 hours on Day 3. The maximum mean (95% upper confidence bound) time-matched difference in OTCF from placebo after baseline correction was 5.5 (7.6) milliseconds (misce) for 400 mg twice-daily fronavir. Bitonavir 400 mg twice daily resulted in Day 3 ritonavir exposure that was approximately 1.5 fold higher than observed with ritonavir 600 mg twice-daily dose at steady state. Caution is warranted and therapeutic concentration Antiarrhythmics: disopyramide, lidocaine, ntiarrhythmics nonitoring is recommended for antiarrnyt o-administered with ritonavir, if available. R interval prolongation was also noted in subjects receiving ritonavir in the same study on Day 3. The maximum mean (95% confidence interval) difference from placebo Concentrations of these drugs may be increased when co-administered with ritonavir resulting in the potentia for increased adverse events usually associated with in the PR interval after baseline correction was 22 (25) msec for 400 mg twice-daily ritonavir [see Warnings and Precautions (5.6)] Special Populations Gender, Race and Age for increased adverse events usually associated with these anticancer agents. For vincristine and vinblastine, consideration should be given to temporarily withholding the ritonavir containing antiretroviral regimen in patients who develop significant mentatologic or gastrointestinal side effects when ritonavir is administered concurrently with vincristine or vinblastine. Clinicians should be aware that if the ritonavir containing regimen is withheld for a prolonged period, consideration should be given to altering the regimen to not include a CYP3A or P-gp inhibitor in order to control HIV-1 viral load. No age-related pharmacokinetic differences have been observed in adult patients (18 to 63 years). Ritonavir pharmacokinetics has not been studied in older patients. considered if clinical symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain) or abnormalities in laboratory values (such as increased serum lipase or amylase values) sug of pancreatitis should occur. Patients who exhibit these signs or symptoms should be evaluated and ritonavir therapy should be discontinued if a diagnosis of pand A study of ritonavir pharmacokinetics in healthy males and females showed no statistically significant differences in the pharmacokinetics of ritonavir. Pharmacokinetic differences due to race have not been identified. nedical help fight away super life the probability of the probability Pediatric Patients Fediatric Patients
Stady-State pharmacokinetics were evaluated in 37 HIV-infected patients ages 2 to 14 years receiving doses ranging from 250 mg per m² twice-daily to 400 mg per m² twice-daily in PACTG Study 310, and in 41 HIV-infected patients ages 1 month to 2 years at doses of 350 and 450 mg per m² twice-daily in PACTG Study 345. Across dose groups, ritonavir steady-state oral clearance (CLF/m²) was approximately 1.5 to 1.7 times faster in pediatric patients han in adult subjects. Ritonavir concentrations obtained after 350 to 400 mg per m² twice-daily in pediatric patients greater than 2 years were comparable to those obtained in adults receiving 600 mg (approximately 330 mg per m²) twice-daily. The following observations were seen regarding ritonavir concentrations after administration with 350 or 450 mg per m² twice-daily in children less than 2 years of age. Higher trinonavir exposures were not evident with 450 mg per m² twice-daily compared to the 350 mg per m² twice-daily. Ritonavir trough concentrations were somewhat lower than those obtained in adults receiving 600 mg twice-daily. The area under the ritonavir plasma concentration time curve and trough concentrations obtained after administration with 550 or 450 mg per m² twice-daily. The area under the ritonavir plasma concentration time curve and trough concentrations obtained after administration with 550 or 450 mg per m² twice-daily in children less than 2 years were approximately 16% and 60% lower, respectively, than that obtained in adults receiving 600 mg twice daily. Allergic reactions including urticaria, mild skin eruptions, bronchospasm, and angioedema have been reported. Cases of anaphylaxis, toxic epidermal necrolysis (TEN), and Stevens-Johnson syndrome have also been reported. Discontinue treatment if severe reactions develon. and Stevens-Johnson syndrome have also been reported. Discontinue treatment if severe reactions develop.

5.6 PR Interval Prolongation

Ritonavir prolongs the PR interval in some patients. Post marketing cases of second or third degree atrioventricular block have been reported in patients.

Ritonavir should be used with caution in patients with underlying structural heart disease, preexisting conduction system abnormalities, ischemic heart disease, cardiomyopathies, as these patients may be at increased risk for developing cardiac conduction abnormalitien gradium channel blockers, beta-adrenergic blockers, The impact on the PR interval of co-administration of ritonavir with other drugs that prolong the PR interval (including calcium channel blockers, beta-adrenergic blockers, digioxin and atazanavir) has not been evaluated. As a result, co-administration of ritonavir with these drugs should be undertaken with caution, particularly with those drugs metabolized by CYP3A. Clinical monitoring is recommended [see Drug Interactions (7), and Clinical Pharmacology (12.3)]. sweating swelling of your face, lips or tongue muscle or joint pain A decrease in the dosage or an adjustment of the dosing interval of nilotinib and dasatinib may be necessary for patients requiring co-administration with strong CYP inhibitors such as ritonavir. Please refer to the nilotin and dasatinib prescribing information for dosing Ritonavir pharmacokinetics have not been studied in patients with renal impairment, however, since renal clearance is negligible, a decrease in total body clearance is 5.7 Lipid Disorders Treatment with ritinavir therapy alone or in combination with saquinavir has resulted in substantial increases in the concentration of total cholesterol and triglycerides [see Adverse Reactions (6.1)]. Triglyceride and cholesterol testing should be performed prior to initiating ritinavir therapy and at periodic intervals during therapy. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate, taking into account any potential drug-drug interactions with ritinavir and HMG CoA reductase inhibitors [see Contraindications (4) and Drug Interactions (7)]. Anticoagulant: warfarin Initial frequent monitoring of the INR during ritonavir and warfarin co-administration is indicated. Hepatic Impairment nepatic impairment

Dose-normalized steady-state ritonavir concentrations in subjects with mild hepatic impairment (400 mg twice-daily, n = 6) were similar to those in control subjects dosed with 500 mg twice-daily. Dose-normalized steady-state ritonavir exposures in subjects with moderate hepatic impairment (400 mg twice-daily, n = 6) were about 40% lower than those in subjects with normal hepatic function (500 mg twice-daily, n = 6). Protein binding of ritonavir was not statistically significantly affected by mild or moderately impaired hepatic function. No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. However, health care providers should be aware of the potential for lower ritonavir concentrations in patients with moderate hepatic impairment and should monitor patient response carefully. Ritonavir has not been studied in patients with severe hepatic impairment. Contraindications (4) and Drug Interactions (7).

5.8 Diabets Mellitus/Hypertycemia

New onset diabetes Mellitus/Hypertycemia

New onset diabetes mellitus, exacerbation of pre-existing diabetes mellitus, and hyperglycemia have been reported during postmarketing surveillance in HIV-infected
patients receiving protease inhibitor therapy. Some patients required either initiation or dose adjustments of insulin or oral hypoglycemic agents for treatment of these
events. In some cases, diabetic ketoacidosis has occurred. In those patients who discontinued protease inhibitor therapy, inperglycemia persisted in some cases. Because
these events have been reported voluntarily during clinical practice, estimates of frequency cannot be made and a causal relationship between protease inhibitor therapy
and these events has not been established. to result in increased exposure of rivaroxaban which may lead to risk of increased bleeding. Use with caution. A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with ritonavir and therapeutic concentration monitoring is recommended for these anticonvulsants, if available. Drug Interactions

| Free also Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Drug Interactions (7)| Table 7 and Table 8 summarize the effects on AUC and C_{max}, with 95% confidence intervals (95% CI), of co-administration of ritonavir with a variety of drugs. For information about clinical recommendations see Table 5 in Drug Interactions (7). upper and lower stomach (abdomen) pain tingling feeling or numbness in hands or feet or around the lips 5.9 Immune Reconstitution Syndrome nune reconstitution syndrome has been reported in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy, including ritonavir. During the initial phasi Use with caution. A dose increase may be needed for these drugs when co-administered with ritonavir and therapeutic concentration monitoring is recommended for these anticonvulsants, if available. infilinities reconstitution sylutionie has been reported in invinience up a placettis deaded with commission antirerroviral intensity, including individually commission of combination antirerroviral treatment, patients whose immune system responds may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as Mycobacterium avium infection, cytomegalovirus, Pneumocystis *firoveci* pneumonia, or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment. Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Parré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution, however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment. nticonvulsants: divalproex, lamotrigin Table 7. Drug Interactions - Pharmacokinetic Parameters for Ritonavir in the Presence of the Co-adm ical poison control center or emergency room immediately it mis nappens. ell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away. hese are not all of the possible side effects of ritonavir. For more information, ask your doctor or pharmacist. Dose of Co-administered Dose of Ritonavir (mg) N AUC % (95% CI) C_{max} (95% CI) %) C_{min} (95% CI) Antidepressants: nefazodone, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): e.g. fluoxetine, paroxetine, tricyclics: e.g. amitriptyline, nortriptyline antidepressants A dose decrease may be needed for these drugs when 500 q12h, 4 d How should I store ritonavir tablets?

Store ritonavir tablets below 30°C.
Store ritonavir tablets in the original contail
Exposure of ritonavir tablets to high humidi
Use ritonavir tablets by the expiration date thromycin 200 q8h, 4 d 12 % (2, 23 %) 15 % (2, 28 %) Gedistribution/accumulation of body fat including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and cushingoid appearance' have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established. 200 q12h, 4 d 600 a12h. 4 d 12 \leftrightarrow 5 11 Patients with Hemonhilia Concurrent administration of bupropion with ritonavir may decrease plasma levels of both bupropion and its 400 single dose, day 1 200 daily, 4 d 14 % (0, 26 %) 200 a6h, 4 d ↑ 12 % (5, 20 %) ↑ 15 % (7, 22 %) There have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin hematomas and hemarthrosis, in patients with hemophilia type A and B treated with protease inhibitors. In some patients additional factor VIII was given. In more than half of the reported cases, treatment with protease inhibitors was continued or reintroduced. A causal relationship between protease inhibitor therapy and these events has not been established.

5.12 Resistance/Cross-resistance Keep ritonavir and all medicines out of the reach of children.

General information about ritonavir

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than the 30 q12h, 8 d 600 single dose, 1 d 19 % (7, 34 %) Varying degrees of cross-resistance among protease inhibitors have been observed. Continued administration of ritonavir 600 mg twice daily following loss of viral suppression may increase the likelihood of cross-resistance to other protease inhibitors [see Microbiology (12.4)]. desipramine Dosage reduction and concentration monitoring of desipramine is recommended. conazole 200 daily, 7 d 500 a12h, 10 d 18 % (-3, 52 %) ↑ 10 % (-11, 36 %) 5.13 Laboratory Tests Concomitant use of trazodone and ritonavir increases nlasma concentrations of trazodone. Adverse events of Ritionavir has been shown to increase triglycerides, cholesterol, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, CPK, and uric acid. Appropriate laboratory testing should be performed orior to initiating ritionavir therapy and at periodic intervals or if any clinical signs or symptoms occur during therapy. 500 q12h, 20 d ↑ 35 % (7, 55 %) ↑ 25 % (-5, 46 %) ↑ 49 % (-14, 91 %) plasma concentrations of trazodone. Adverse events of nausea, dizziness, hypotension and syncope have been observed following co-administration of trazodone and ritonavir. If trazodone is used with a CYP3A4 inhibitor hydrous silica, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, polyethylene glycol, polysorbate 80, talc, and titanium dioxide. is Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. 00 a12h 1 d then 400 a12h, 9 d he following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling. Drug Interactions (see Warnings and Precautions (5.1)) Hepatotoxicity [see Warnings and Precautions (5.3)] 200 q8h, 4 d 10 Allergic Reactions/Hypersensitivity (see Warnings and Precautions (5.5)) and co-administering ritinavir with other protease inhibitors, see the full prescribing information for that protease inhibitor including adverse reactions. Clinical Trial Experience Pancreatitis [see Warnings and Precautions (5.4)] Antiemetic: dronabinol dronabinol A dose decrease of dronabinol may be needed when $\textbf{Table 8. Drug Interactions - Pharmacokinetic Parameters for \textbf{Co-}administered \textbf{Drug in the Presence of Ritonavir}}$ Revised: February 2016 High doses of ketoconazole or itraconazole (greater than 200 mg per day) are not recommended. Co-administration of voriconazole and ritonavir doses of Dose of Co-administered Drug (mg) Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. C_{min} (95% CI) Dose of Ritonavir (mg) (95% CI) 400 mg every 12 hours or greater is contraindicate 500 q12h,10 d Adverse Reactions in Adults 1, single dose Avanafil 50, single dose 600 q12h ↑ 13 fold ↑ 2,4 fold Patients with renal or hepatic impairment should not be given colchicine with ritonavir. 200 q8h,4 d Clarithromycin 500 q12h, 4 d ↑ 77% (56, 103% 131 % (15, 51 %) ↑ 2.8-fold (2.4, 3.3X) Table 3. Treatment-Emergent Adverse Reactions (With Possible or Probable Relationship to Study Drug) Occurring in greater than or equal to 1% of Adult Patients Receiving Ritonavir in Combined Phase II/IV Studies (N = 1,755) Treatment of gout flares-co-administration of colchicine in patients on ritonavir:

0.6 mg (one tablet) for one dose, followed by 0.3 mg (half tablet) one hour later. Dose to be repeated no earlier than three down. 14-0H clarithrom ↓ 100% ↓ 99% ↓ 100% Adverse Reactions Prophylaxis of gout flares-co-administration of colchicine in patients on ritonavir: Eye disorders Desipramine 100, single dose 500 q12h, 12 d ↓ 145 % (103, 211 % ↓ 15 % (3, 26 %) day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once a ny.

the original colchicine regimen was 0.6 mg once a day,
regimen should be adjusted to 0.3 mg once every
ner day. 600 g12h. 200 q12h, 4 d Abdominal Pain (upper and lower) 26.4 danosine Diarrhea including severe with electrolyte imbalance thinyl estradiol 500 q12h, 16 d other day.

Treatment of familial Mediterranean fever (FMF)co-administration of colchicine in patients on ritonavir:
Maximum daily dose of 0.6 mg (may be given as 0.3 mg 50 mcg single dose ↓ 40 % (31, 49 %) ↓ 32 % (24, 39 %) Fluticasone propionate 200 mcg qd, 7 d 100 mg q12h, 7 d 2.3 ↑ approxim 350-fold⁵ twice a day). For patients with renal impairment the following dosage adjustments should be considered: For patients with CL_R 30 to 60 mL per min the dose of clarithromycin should be reduced by 50%. For patients with CL_R less than 30 mL per min the dose of clarithromycin should be decreased by 75%. No dose adjustment for patients with normal renal function is necessary. Anti-infective: clarithromycir clarithromycin Indinavir¹ Day 14 400 q12h, 15 d 400 q12h, 15 d ↑6 % (-14, 29 %) 1 ? 4-fold (2.8,6.8X) ↓ 51 % (40, 61 %) Vomiting* 559 31.9 Day 15 ↓ 62 % (52, 70 %) ↑ 4-fold (2.5, 6.5X) ↓ 7 % (-22, 28 %) General disorders and administration site conditions Fatigue including asthenia* 200 daily, 7 d 500 q12h, 10 d Ketoconazole ↑ 3.4-fold (2.8, 4.3X) ↑ 55% (40, 72%) Blood bilirubin increased (including jaundice bedaquiline Bedaquiline should only be used with ritonavir if the benefit of co-administration outweighs the risk. 1.4 500 q 12 h, 10d 50 oral single dose ↓62 % (59, 65 %) ↓ 59 % (42, 72 %) 153 8.7 Dosage reduction of rifabutin by at least three-quarter of the usual dose of 300 mg per day is recommended (e.g., 150 mg every other day or three times a week). Immune system disorders ↑ 47 % (-24, 345 %) Hypersensivity including urticatria and face edem dosage reduction may be necessary. Methadone² 500q 12h, 15d 5, single dose ↓ 36 % (16, 52 %) May lead to loss of virologic response. Alternate antimycobacterial agents such as rifabutin should be considered (see Antimycobacterial: rifabutin, for dose reduction recommendations). Antimycobacterial: rifampir Edema and peripheral edema 110 Raltegravir 100 a12h. 16 d 400, single dose ↓ 16 % (-30, 1 %) ↓ 24 % (-45, 4 %) (-30, 40 %) Hypercholesterolemia 600 q12h (days 2 to 7) Antiparasitic: atovaquone atovaquone Clinical significance is unknown; however, increase in atovaquone dose may be needed. 10, single dose (days 0 and 7) ↓ 150 % (130-170 %)⁷ ↓ 60 % (40-70 %)⁷ Hypertriglyceridemia* 500 q12h, 10 d 2.9 150 daily, 16 d Antiparasitic: quinine quinine A dose decrease of quinine may be needed when ↑ 4-fold (2.8, 6.1X) ↑ 2.5-fold (1.9, 3.4X) ↑ 6-fold (3.5, 18.3X) Musculoskeletal and connective tissue disorder ↑ 38-fold (28, 56X) Antipsychotics: quetiapine quetiapine Initiation of ritonavir in patients taking quetiapine: Consider alternative antiretroviral therapy to avoid increases in 18.6 Arthralgia and back pain* fold (ND) 100, single dose 500 twice daily, 8 d ↑ 11 fold ↑ 4 fold If coadministration is necessary, reduce the quetiapine dose to 1/6 of the current dose and monitor for quetiapine-associated adverse reactions. Refer to the quetiapine prescribing information for recommendations on adverse 8.9 Myalgia Simeprevir 200 mg qd, 7 d 100 mg 2 fois/jour, 15 j 1370 % (284 %-476 %)⁸ 11 335 % (929 %· 1901 %)⁸ 1 618 % (463 % 815 %)8 Nervous system disorders

800, single dose

20 mg, single dose

3 mg/kg q8h,15 d

50 mg, single dose

160, single dose

5, single dose

200 a8h. 4 d

90% CI presented for R- and S-warfarin AUC and Cmax ratios.

90% CI presented for simeprevir (change in exposure presented as percentage increase)

Indicates no change.

Parallel group design; entries are subjects receiving combination and control regimens, respectively.

s significant increase in plasma fluticasone p

400 q12h, 1 d; then 200 q 12h, 8 d

Theophylline

Trimethoprim3

12.4 Microbiology

Vardenafil

Initiation of quetiapine in patients taking ritonavir: Refer to the quetiapine prescribing information for initial

dosing and titration of quettapline.
Caution is warranted and clinical monitoring of patients is recommended. A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with ritonavir.

Increased dosage of theophylline may be required; therapeutic monitoring should be considered.

Caution is warranted and clinical monitoring of patients is recommended. A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with ritonavir.

Concomitant administration of ritonavir with digoxin may increase digoxin levels. Caution should be exercised when co-administering ritonavir with digoxin, with appropriate monitoring of serum digoxin levels.

Co-administration of bosentan in patients on ritonavir: In patients who have been receiving ritonavir for at least

ays, start bosentan at 62.5 mg once daily or ever ir day based upon individual tolerability

Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to

After at least 10 days following the initiation of ritonavir, resume bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability.

It is not recommended to co-administer ritonavir with

Titrate atorvastatin and rosuvastatin dose carefully and use the lowest necessary dose.

If ritonavir is used with another protease inhibitor, see

e complete prescribing information for the concomitant otease inhibitor for details on co-administration with

Therapeutic concentration monitoring is recommended for immunosuppressant agents when co-administered with ritonavir.

Systemic corticosteroid effects including Cushing's syndrome and adrenal suppression have been reported during postmarketing use in patients when ritonavir has been coadministered with fluticasone propionate or hudespoide.

500 q12h, 12 d

200 mg q12h

500 a12h. 10 d

500 q12h, 12 d

600 q12h

400 q12h, 9 d

100 q12h, 9 d

400 q12h, 12d

300 a6h, 4 d

200 mg q12h, 4 doses

↓ 20 % (16, 23 %)

↓ 124

↓ 43 % (42, 45 %)

↑ 2.4 fold

↑ 20 % (3, 43 %)

↑ 49 fold

↓ 82%

↓ 39%

9 ↓ 25 % (15, 34 %)

Ritonavir and indinavir were co-administered for 15 days; Day 14 doses were administered after a 15%-fat breakfast (757 Kcal) and 9%-fat evening snack (236 Kcal), and Day 15 doses were administered after a 15%-fat breakfast (757 Kcal) and 32%-fat dinner (815 Kcal). Indinavir C_{min} was also increased 4-fold. Effects were assessed relative to an indinavir 800 mg db regimen under fasting conditions.

Effects were assessed on a dose-normalized comparison to a methadone 20 mg single dose.

kitonavir is a peptidomimetic inhibitor of the HIV-1 protease. Inhibition of HIV protease renders the enzyme incapable of processing the gag-pol polyprotein precursor which leads to production of non-infectious immature HIV particles.

is significant increase in plasma fluticasone propionate exposure resulted in a significant decrease (86%) in plasma cortisol AUC. r the reference arm: N=14 for C_{max} and AUC(0 to inf), and for the test arm: N=13 for C_{max} and N=4 for AUC(0 to inf).

17. 44 %)4

↓ 33 % (-38, -27 %)⁴

↓ 32 % (29, 34 %)

↑ 34%)

↑ 13%-fold

(-16, 2 %)4

↓ 57 % (55, 59 %)

Antiviral Activity in Cell Culture
The activity of ritonavir was assessed in acutely infected lymphoblastoid cell lines and in peripheral blood lymphocytes. The concentration of drug that inhibits 50% (EC₅₀) value of viral replication ranged from 3.8 to 153 mM depending upon the HIV-1 isolate and the cells employed. The average EC₅₀ value for low passage clinical isolates was 22 nM (n = 13). In MT_A cells, ritonavir demonstrated additive effects against HIV-1 in combination with either didanosine (ddl) or zidovudine (ZDV). Studies which measured cytotoxicity of ritonavir on several cell lines showed that greater than 20 µM was required to inhibit cellular growth by 50% resulting in a cell culture therapeutic Hesistance
HIV-1 isolates with reduced susceptibility to ritonavir have been selected in cell culture. Genotypic analysis of these isolates showed mutations in the HIV-1 protease gene leading to amino acid substitutions 184V, V82F, A71V, and M46I. Phenotypic (n = 18) and genotypic (n = 48) changes in HIV-1 isolates from selected patients treated with ritinavir were monitored in phase I/II trials over a period of 3 to 32 weeks. Substitutions associated with the IV-1 vial protease in isolates obtained from 43 patients appeared to occur in a stepwise and ordered fashion at positions V82AF/T/S, IS4V, A71V/T, and 186L, followed by combinations of substitutions at an additional 5 specific amino acid positions (M46IL, K20R, I84V, 133 and 199M). Of 18 patients for whom both phenotypic and genotypic analysis were performed on free virus isolated more plasma, 12 showed reduced susceptibility to ritonavir in cell culture. All 18 patients possessed one or more substitutions in the viral protease gene. The V82AF substitution appeared to be necessary but not sufficient to confer phenotypic resistance. Phenotypic resistance was defined as a greater than or equal to 5-fold decrease in viral sensitivity in cell culture from baseline. Trobs-resistance to uniter Annietuvine rousers as been recognized. Serial HIV-1 isolates obtained from six patients during ritonavir therapy showed a decrease in ritonavir susceptibility in cell culture but did not demonstrate a concordant decrease in susceptibility to sequinavir in cell culture when compared to matched baseline isolates. However, isolates from two of these patients demonstrated decreased susceptibility in indinavir in cell culture (8-fold), sloates from 5 patients were also testing susceptibility to indinavir in cell responsible from 1 patients were also testing states of the service of the servi <u>Calcinogenesis</u> Carcinogenicity studies in mice and rats have been carried out on ritonavir. In male mice, at levels of 50, 100 or 200 mg per kg per day, there was a dose dependent increase in the incidence of both adenomas and combined adenomas and carcinomas in the liver. Based on AUC measurements, the exposure at the high dose was approximately 0.3-fold for males that of the exposure in humans with the recommended therapeutic dose (600 view-daily). There were no carcinogenic effects seen in females at the dosages tested. The exposure at the high dose was approximately 0.6-fold for the females that of the exposure in humans. In rats dosed at levels of 7.5 or 30 mg per kg per day there were no carcinogenic effects. In this study, the exposure at the high dose was approximately 6% that of the exposure in humans with the recommended therapeutic dose. Based on the exposures achieved in the animal studies, the significance of the observed effects is not known. assay using c. yp-monoments of Fertility Impairment of he activity of ritonavir as monotherapy or in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors has been evaluated in 1446 patients enrolled in two double Study 247 was a randomized, double-blind trial (with open-label follow-up) conducted in HIV-infected patients with at least nine months of prior antiretroviral therapy and baseline CD₂ cell counts less than or equal to 100 cells per µL. Ritonavir 600 mg twice-daily or placebo was added to each patient's baseline antiretroviral apents. The study accrued 1,090 patients, with mean baseline CD₂ cell count at study entry of 32 cells per µL. After the clinical benefit of ritonavir therapy was demonstrated, all patients were eligible to switch to open-label ritonavir for the duration of the follow-up period. Median duration of double-blind therapy was demonstrated, all patients were eligible to switch to open-label ritonavir for the duration of the follow-up remove as 6 months. The median duration of follow-up through the end of the open-label phase was 13.5 months for patients randomized to ritonavir and 14 months for patients randomized to placebo. This difference in rates was statistically significant.

Comparison

**C compared to 42% for patients initially randomized to placebo. Inis difference in rates was statistically significant.

Cumulative mortality through the end of the open-label follow-up phase for patients enrolled in Study 247 was 18% (99/543) for patients initially randomized to ritonavir compared to 26% (140/547) for patients initially randomized to placebo. This difference in rates was statistically significant. However, since the analysis at the end of the open-label places includes patients in the placebo arm who were switched from placebo to ritonavir therapy, the variety ablentiel of ritonavir cannot be precisely estimated. During the double-blind phase of Study 247, CD₄ cell counts increases from baseline for patients randomized to ritonavir at Week 2 and Week 4 were observed. From Week 4 and through Week 24, mean CD₄ cell counts for patients randomized to ritonavir appeared to plateau. In contrast, there was no apparent change in mean CD₄ cell counts for patients randomized to placebo at any visit between baseline and Week 24 of the double-blind phase of Study 247. 14.2 Patients without Prior Antiretroviral Therapy
In Study 245, 336 antiretroviral-naive HIV-infected patients (mean baseline CD4 = 364 cells per µL) were randomized to receive either ritonavir 600 mg twice-daily, zidovudine 200 mg three-times-daily, or a combination of these drugs.

During the double-blind phase of study 245, greater mean CD4, cell count increases were observed from baseline to Week 12 in the ritonavir-containing arms compared to the zidovudine arms. Mean CD4 cell count changes subsequently appeared to plateau through Week 24 in the ritonavir arm, whereas mean CD4 cell counts gradually diminished through Week 24 in the zidovudine arms. Greater mean reductions in plasma HIV-1 RNA levels were observed from baseline to Week 2 for the ritonavir-containing arms compared to the zidovudine arm. After Week 2 and through Week 24, mean plasma HIV-1 RNA levels either remained stable in the ritonavir and zidovudine arms or gradually rebounded toward baseline in the ritonavir plus zidovudine arm. 15 REFERENCES
1. Sewester CS. Calculations. In: Drug Facts and Comparisons. St. Louis, MO: J.B. Lippincott Co; January, 1997:xix. 16.1 Ritonavir Tablets USP, 100 mg Ritonavir USP
Ritonavir tablets. USP are white to off white, capsule shaped, film coated tablets debossed with 'H' on one side and 'R9' on other side.

Bottles of 30 tablets
NDC 68554-3097-0
NDC 68554-3097-1 Recommended Storage
Store at or below 30°C (86°F). Exposure to temperatures up to 50°C (122°F) for seven days permitted. Dispense in original container or USP equivalent tight container (60 mL or less). For patient use: exposure of this product to high humidity outside the original or USP equivalent tight container (60 mL or less) for longer than 2 weeks They should pay special attention to accurate administration of their dose to minimize the risk of accidental overdose or underdose of ritonavir. A for adult patients taking ritonavir tablets, the maximum dose of 600 mg twice daily by mouth with meals should not be exceeded.

Δ Patients should remain under the care of a physician while using ritonavir. Patients should be advised to take ritonavir and other concomitant antiretroviral therapy every day as prescribed. Ritonavir must always be used in combination with other antiretroviral drugs. Patients should not after the dose or discontinue therapy without consulting with their doctor. If a dose of ritonavir is missed patients should take the dose as soon as possible and then return to their normal schedule. However, if a dose is skipped the patient should not double the next dose. Δ Ritonavir is not a cure for HIV-1 infection and patients may continue to experience illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections. Patients Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades. Do not breast feed We do not know if ritonavir can be passed to the baby through breast milk and whether it could harm the baby. Also, mothers with HIV-1 should not breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in the breast milk.

Sustained decreases in plasma HIV-1 RNA have been associated with a reduced risk of progression to AIDS and death.

Drug Interactions Drug interactions
Ritionavir may interact with some drugs; therefore, patients should be advised to report to their doctor the use of any other prescription, non-prescription medication or herbal products, particularly St. John's Wort.

If they are receiving estrogen-based hormonal contraceptives, additional or alternate contraceptive measures should be used during therapy with ritonavir. Pre-existing liver disease including Hepatitis B or C can worsen with use of ritonavir. This can be seen as worsening of transaminase elevations or hepatic decompensation. Patients should be advised that their liver function tests will need to be monitored closely especially during the first several months of ritonavir treatment and that they should notify their healthcare provider if they develop the signs and symptoms of worsening liver disease including loss of appetite, abdominal pain, jaundice, and itchy skin. Pancreatitis, including some fatalities, has been observed in patients receiving ritonavir therapy. Your patients should let you know of signs and symptoms (nausea, vomiting, and abdominal pain) that might be suggestive of pancreatitis. Skin rashes ranging in severity from mild to Stevens-Johnson syndrome have been reported in patients receiving ritonavir. Patients should be advised to contact their healthcare provider if they develop a rash while taking ritonavir. The healthcare provider will determine if treatment should be continued or an alternative antiretroviral regimen used. Rittonavir may produce changes in the electrocardiogram (e.g., PR prolongation). Patients should consult their physician if they experience symptoms such as dizziness, lightheadedness, abnormal heart rhythm or loss of consciousness. Treatment with ritonavir therapy can result in substantial increases in the concentration of total cholesterol and triglycerides. New onset of diabetes or exacerbation of pre-existing diabetes mellitus, and hyperglycemia have been reported. Patients should be advised to notify their healthcare provider if they develop the signs and symptoms of diabetes mellitus including frequent urination, excessive thirst, extreme hunger or unusual weight loss and/or an increased blood sugar while on ritonavir as they may require a change in their diabetes treatment or new treatment. Immune reconstitution syndrome has been reported in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy, including ritonavir. edistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy and that the cause and long term health effects of these conditions e not known at this time. are not known at this time.

Patients with hemophilia may experience increased bleeding when treated with protease inhibitors such as ritonavir.

If they are receiving avanafil, sildenafil, tadalafil, or vardenafil for the treatment of erectile dysfunction, they may be at an increased risk of associated adverse reactions including hypotension, visual changes, and sustained erection, and should promptly report any symptoms to their doctor. They should seek medical assistance immediately if they develop a sustained penile erection lasting more than 4 hours while taking ritonavir and a PDE 5 Inhibitor such as Stendra's Viagra's Cialis's or Levitra's. If they are currently using or planning to use avanafil or tadalafil (for the treatment of pulmonary arterial hypertension) they should ask their doctor about potential adverse reactions these medications may cause when taken with ritonavir. The doctor may choose not to keep them on avanafil, or may adjust the docso of tadalafil with lieilitating treatment with ritonavir. Concomitant use of Revatio® (sildenafil) with ritonavir is contraindicated in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). Continued ritonavir therapy at a dose of 600 mg twice daily following loss of viral suppression may increase the likelihood of cross-resistance to other protease on anti-HIV medicine used with other anti-HIV medicines to treat people with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ritonavir is a type of anti-HIV medicine called a protease inhibitor intonavir is a prescription attent in the memorial control and a proper with other are the memorial of a prescription and in the memorial is a prescription and in the memorial and in the ig ritionavir, did doing things that can spread HIV-1 infection.

Do not share needles or other injection equipment

Do not share needles or other injection equipment

Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.

Do not have any kind of sex without protection. Always practice safe sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood. should not take frintowit? r allergic to ritonavir or any of the ingredients in ritonavir. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in ritonavir. not take monkey'n ryou are alregize to money or any or the ingrelients in money. See the end of this leanet for a complete list or ingrelients in money.

alluziosii (Uronta)

al Pregnancy Registry: There is a pregnancy registry for women who take antiviral medicines during pregnancy. The purpose of the registry is to collect information about the health of you and your baby. Talk It is 100 Movin in remain passed may be a work of the second of the seco medicine to treat HIV

set of our account of the control of the co medicifie (in carect sixet as usesamus cyposer), menum viseague, menum viseague, menum viseague, menum viseague, menum viseague, menum viseague, medicine for sétures such as carbamazepine (Carbarol, Equetro, Tegretol, Epitol), clonazepam (Klonopin), ethosuximide (Zarontin, Ethosuximide), divalproex (Depakote, Divalproex Sodium), lamotrigine d'améliar o hamborin (Dilatini, Perum) narvantina (Pavil) amétriphyline or nortriphyline (Lamicala) or phenyfoin (Dilantin, Phenyfek)
medicine for depression such as netazodone, bupropion (Wellbutrin, Aplenzin, Zyban), desipramine (Norpramin) or trazadone, fluoxetine (Prozac), paroxetine (Paxil), amitriptyline, or nortriptyline
medicine for nausea and vomiting such as dronabinio (Marino) or perphetazine
medicine for fungli infections such as storonabinio (Marino), flactonazio (Exportano, Onmel) or voriconazio (VFend) nociclinien (Colorys, Col-Probenecid, Probenecid and Colorinie)
medicinie to infections such as carbitromycric (Prepas, Bisain), rifabutin (Mycobutin), rifampin (Rimactane, Rifatin, Rifater, Rifamate), atovaquone (Mepron, Malarone), bedaquiline (Sirturo), quinine
Qualquin) or metronidizable (Flagy), Helidas, Metrocram) usuaquin) or metroindazole (Flagyl, Helidac, Metrocream) nedicine used to treat blood pressure, a heart attack, heart failure, or to lower pressure in the eye such as metoprolot (Lopressor, Toprol-XL), timolot (Cosopt, Betimol, Timoptic, Isatolol, Combigan) nedicine lovel unglicease such as theologyimine and salimenterol (Gerevent) infections for using useases were a supported to the support of th inscur-unite or treat psychrosis such as questaprine (Seroquel)
mediciane to treat excelled objectation or upulmonary hypertension such as avanafii (Stendra), sildenafii (Viagra, Revatio), vardenafii (Levitra, Staxyn), tadalafii (Cialis, Adcirca). If you are taking avanafii (Stendra),
midazolam by injection
disagolar by injection This is not a complete list of medicines that you should tell your doctor that you are taking. Ask your doctor, provider or pharmacist if you are not sure if your medicine is one that is listed above. Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor or pharmacist when you get a new medicine. Do not start any new medicines while you are taking ritonavir without first talking with your Take ritionavir exactly as prescribed by your doctor.

To us should stay under a doctor's care when taking ritionavir. Do not change your dose of ritionavir or stop your treatment without talking with your doctor first. If your child is taking ritionavir, your child's weight changes. You child so weight changes. You child should take ritionavir with Swallow ritionavir tables whole. On not chew, break, or crush tables before swallowing, if you cannot swallow ritionavir tablets whole. On not chew, break, or crush tables before swallowing, if you cannot swallow ritionavir tablets whole, tell your doctor. You may need a different medicine. To not not und or fortnews. Get your ritionavir prescription refilled from you doctor or pharmacy before you run out.

If you miss a dose of intonavir, take it as soon as possible and then take your next scheduled dose at its regular time. If you take too much ritionavir, take it as soon as possible and then take your next scheduled dose at its regular time. If you take too much ritionavir, take you rock pages control center or go to the nearest hospital emergency room right away. Intel and the glossified state effects the motional registration of the problems of the problems which may be life-threatening. Your doctor should do regular blood tests during See What is the most important information is should know about ritinavir?

Liver disease. Some people taking ritinavir in combination with other anti-HIV medicines have developed liver problems which may be life-threatening. Your doctor should do regular blood tests during your combination threatment with ritinavir. If you have chronic hepatitis by our combination treatment with ritinavir. If you have any of the below signs and symptoms of liver problems.

I glour doctor if you have any of the below signs and symptoms of liver problems.

I loss of appetition.

I loss of appetition of territories on your right side below your ribs

I liktly slin or writes of your eyes.

I liktly slin or writes of your eyes. kill of your pancreas (Pancreatitis). Ritonavir can cause serious pancreas problems, which may lead to death. Tell your doctor right away if you have signs or sym a shormal hear beat increase in the location and triglyceride levels. Treatment with ritonavir may increase your blood levels of cholesterol and triglycerides. Your doctor should do blood tests before you start your treatment with ritonavir and regularly to check for an increase in your cholesterol and triglycerides levels.

Diabetes and high blood sugar (pergruptemia). Some people who take protesse inhibitors including ritonavir can get high blood sugar, develop diabetes, or your diabetes can get worse. Tell your doctor if you notice an increase in thirst or urinate often while taking ritonavir.

Changes in your immune system immune reconstitutions syndrome, can happen when you start taking HIV medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Call your doctor right away if you start having new symptoms after starting your HIV medicine.

Change in body It. These changes can happen in people who take antiretrovial therapy. The changes may include an increase and under an increase of the companies of the change in the protess of tall from the legs, arms, and face may also happen. The exact cause and long-term health effects of these conditions are not known. Increased bleeding with protesse inhibitors including fromospilia. selection weak or tired eliminate and the selection of th ton reacurate processionals.

What are the ingredients in ritonavir tablets?

Active ingredient: ritonavir USP

Inactive ingredient: ritonavir USP

Inactive ingredients: Ritonavir USP

Ritonavir Tablets colloidal silicon dioxide, copovidone, dibasic calcium phosphate anhydrous, sodium stearyl fumarate and sorbitan monolaurate. The tablets are coated with Opadry White which contains colloidal

Paresthesia (including oral paresthesia)

Confusion*

Vascular disorders

Disturbance in attention

Flushing, feeling hot

Peripheral coldness*

Laboratory Abnormalities in Adults

Chemistry High
Cholesterol > 240 mg/dL

Variable

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Rash (includes erythematous and maculopapular

Hypotension including orthostatic hypotension

*Represents a medical concept including several similar MedDRA PTs

Limit Ritonavir plus ZDV

> 1000 UI/I 9.6

Table 4 shows the percentage of adult patients who developed marked laboratory abnormalities

Table 4. Percentage of Adult Patients, by Study and Treatment Group, with Chemistry and Hematology Abnormalities Occurring in greater than 3% of Patients Receiving Ritonavir

ZDV

12.1 11 9.1 5.2 1.7 19.6

2.5 6.4

Study 245 Naive Patients Study 247 Advanced Patients Study 462 Pl-Naive Patients

16.2

50.7

3.3

2.5

15.9

3.8 12.2

13.2

13.2

β-Blockers: metoprolol, timolol

HCV-Protease Inhibitor: simeprevir

nunosuppressants: cyclosporine olimus, sirolimus (rapamycin)

theophylline

digoxin

simeprevi

atorvastatin rosuvastatin

calcium channel blockers

889

178

58

44

380 279

214

475

Ritonavir plus Saquinavi



DONNÉES ESSENTIELLES DE LA MONOGRAPHIE DU PRODUIT Ces données essentielles ne contiennent pas toutes les informations né monographie complète du produit concernant RITONAVIR COMPRIMÉS. Classe du traitement concomitant : dénomination du médicament Commentaire clinique Effet sur la concentration de Ritonavir ou du médicament concomitant ormations nécessaires pour utiliser RITONAVIR COMPRIMÉS efficacement et en toute sécurité. Voir la L'utilisation concomitante de ritonavir et de certains autres médicaments peut entraîner un risque d'interactions médicamenteuses connues ou potentie importantes. Avant et pendant le traitement, vérifier les interactions médicamenteuses potentielles dans la monographie complète du produit. (5.1, 7.2) Antiparasitaire : quinine ↑ la quinine Une diminution de la dose de quinine peut s'avérer nécessaire lors de l'administration concomitante de POM Schedule: S2 NS2 PP Première autorisation aux États-Unis : 1996 Toxicité chez les prématurés : Ritonavir solution buvable ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés prématurés durant la période postnatale immédiate, en raison de toxicités éventuelles. Aucune dose efficace et sûre de Ritonavir solution buvable n'a été établie dans cette population de patients (2.2, 5.2). Antipsychotiques :quétiapine ↑ la quétiapin L'administration concomitante de ritonavir et de mética en garde dans la monographie complète du produir.

L'administration concomitante de ritonavir et de méticaments appartenant a plusieurs classes, parmi insquéleis les hyprofluques sédatifs, les antiarythmiques, les préparations à base d'acidolides de l'ergot de seigle pout entraîner des événements indésirables potentiellement graves évou engageant le pronostic value naison des effets possibles du ritonavir sur le métabolisme hépatique de certains méticaments. Passer en revue les traitements des patients avant de prescrite le ritonavir ou lors de la prescription d'autres méticaments a des patients dejà sous ritonavir (voir Contre-indications (4), Mises en garde et précautions d'emploi (5.1), interactions méticamentesuses (7) et Pharmacologie clinique (12.3)). Instauration d'un traitement par le ritonavir chez des patients sous quétiapine : envisager un autre traitement antirétroviral pour éviter Atteintes hépatiques : des cas fatals se sont produits. Surveiller les tests d'exploration fonctionnelle hépatique avant et pendant le traitement, en particulier chez les patients présentant une atteinte hépatique sous-jacente, y compris une hépatite B ou C ou des transaminases très élevées (5.3, 8.6). 'augmentation de l'exposition à la quétiapine. Pancréatite : des cas fatals se sont produits ; interrompre le traitement si l'état clinique le justifie (5.4). Réactions allergiques/hypersensibilité : des réactions allergiques ont été décrites, parmi lesquelles des cas de réaction anaphylactique, de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), de syndrome de Stevens-Johnson, de bronchospasme et d'œdème de Quincke. Interrompre le traitement en cas d'apparition de réactions sévères (5.5, 6.2) Si l'administration concomitante s'avère nécessaire, réduire la dose de quétiapine à 1/6 de la dose en cours ------MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES----et surveiller l'appartition éventuelle d'effets indésirables associés à la quétiapine. Consulter les recommandations relatives à la surveillance des effets indésirables dans la monographie de la quétiapine. Instauration d'un traitement par la quétiapine chez des patients sous ritionavir :

Consulter les recommandations relatives à la dose initiale Un allongement de l'espace PR peut se produire chez certains patients. Des cas de bloc cardiague de deuxième et de troisième degré ont été décrits. Utiliser ave récaution chez les patients présentant des troubles préexistants du système de conduction, une ischémie cardiaque, une cardiomyopathie, une cardiopathie ongénitale sous-jacente ou lors de l'administration d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'espace PR (5.6, 12.3). Risques d'effets indésirables graves Consulter les recommandations relatives à la dose initiale et à l'augmentation de la posologie dans la monographie de la quétiapine. ${\'E} l\'e vation du cholest\'erol total et des triglyc\'erides : surveiller avant le traitement puis p\'eriodiquement par la suite (5.7).$ en raison d'interactions médicamenteuses (5.1) ----INDICATIONS ET UTILISATION-----Un diabète sucré ou une hyperglycémie peut apparaître ou s'aggraver (5.8). Ritonavir comprimés USP est un inhibiteur de protéase du VIH indiqué en association à d'autres médicaments antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) (1). La prudence est de mise et la surveillance clinique des natients est recommandée. Une diminution de la dose de Il est possible de voir apparaître une lipodystrophie (5.10). ---POSOLOGIE ET ADMINISTRATION---Hémophilie : des saignements spontanés peuvent se produire et l'administration de facteur VIII supplémentaire peut s'avérer nécessaire (5.11). ces médicaments peut s'avérer nécessaire lors de l'administration concomitante de ritonavir. Une modification de la dose de ritonavir est nécessaire lors de l'utilisation concomitante d'autres inhibiteurs de protéase (2). -----EFFETS INDÉSIRABLES-----Une augmentation de la posologie de la théophylline peut s'avérer nécessaire ; une surveillance thérapeutique doit être envisagée. ronchodilatateur : théophylline Patients adultes: 600 mg deux fois/jour au cours des repas (2.1). ↓ la théophylline Les effets indésirables les plus fréquemment décrits parmi les patients recevant le ritonavir seul ou associé à d'autres médicaments antirétroviraux ont été des troubles gastro-intestinaux (notamment diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales [hautes et basses]), des troubles neurologiques (d'ont paresthésies et paresthésies buccales), des éruptions cutanéses et une fatique/asthénie (6.1). Population pédiatrique : la dose recommandée en deux prises par jour chez les enfants âgés de plus d'un mois est fonction de la surface corporelle et ne doit pas dépasser 600 mg deux fois/jour au cours des repas (2.2). La prudence est de mise et la surveillance clinique des patients est recommandée. Une diminution de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire lors de l'administration concomitante de ritonavir. Inhibiteurs calciques : diltiazem, nifédipine, vérapamil ↑ les inhibiteurs calciques Ritonavir solution buvable ne doit pas être administré à des nouveau-nés tant qu'ils n'ont pas atteint un âge post-menstruel (premier jour des dernières règles de la mère jusqu'à la naissance plus le temps écoulé depuis la naissance) de 44 semaines (2.2, 5.2). Pour signaler des EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS, contacter Hetero Labs Limited au 866-495-1995. -----INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES-----L'administration concomitante de ritonavir peut altérer la concentration d'autres médicaments. Le risque d'interactions médicamenteuses doit être pris en compte avant et pendant le traitement (4, 5.1, 7, 12.3). -----FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES---la digoxine L'administration concomitante de ritonavir et de digoxine peut accroître les concentrations de la digoxine. La Comprimé: 100 mg de ritonavir, USP (3). ----UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES----prudence est de mise lors de l'administration concomitante du ritonavir et de la digoxine, avec une surveillance appropriée des concentrations sériques de la digoxine. Ritonavir est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au ritonavir (p. ex., nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell], syndrome de Stevens-Johnson) ou à l'un des composants du médicament (4). Allaitement : en raison du risque de transmission du VIH et de survenue d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il convient de conseiller aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent du ritonavir (8.3). Administration concomitante de médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées peuvent être associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital (4). Administration concomitante de bosentan chez les patients sous ritonavir : chez les patients recevant le ritonavir depuis au moins Voir la rubrique 17 concernant les INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSEIL DES PATIENTS ainsi que la notice patient approuvée par la FDA. O jours, commencer le bosentan à raison de 62,5 mg ine fois/jour ou tous les deux jours en fonction de la olérance individuelle. Administration concomitante de médicaments diminuant fortement la concentration du ritonavir (4). Révisée en : 02/2016 Administration concomitante de ritonavir chez des patients sous bosentan : arrêter l'utilisation du bosentan au moins 36 heures avant 7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES MONOGRAPHIE COMPLÈTE DU PRODUIT : CONTENU* MISE EN GARDE: INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES Effets possibles de Ritonavir sur d'autres médicaments ENTRAÎNANT DES RÉACTIONS POTENTIELLEMENT GRAVES instauration du ritonavir.

Au moins 10 jours après l'instauration du ritonavir,
reprendre le bosentan à raison de 62,5 mg une fois/jour
ou tous les deux jours en fonction de la tolérance FT/OU ENGAGEANT LE PRONOSTIC VITAL UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES Population pédiatrique Inhibiteur de protéase du VHO ↑ le siméprévi L'administration concomitante de ritonavir et de siméprévir n'est pas recommandée. Population pédiatriqu Sujets âgés FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES Insuffisance hépatique Augmenter la dose d'atorvastatine et de rosuvastatine avec précaution et utiliser la plus petite dose efficace. Si le ritonavir est utilisé avec un autre inhibiteur de protésse, voir les informations concernant l'administration concernitat d'atorvastatine ou de rosuvastatine dans CONTRE-INDICATIONS 10 SURDOSAGE 10.1 Surdosage aigu - expérience clinique de surdosage 10.2 Prise en charge du surdosage DESCRIPITION PHARMACOLOGIE CLINIQUE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI protease, voir les informations concernant l'administration concomitante d'atorvastatine ou de rosuvastatine dans la monographie complète de l'inhibiteur de protéase concomitant. Atteintes hépatiques 5.4 Pancréatite Mécanisme d'action L'utilisation concomitante de ritonavir et de fluticasone ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A 5.5 Réactions allergiques/hypersensibilit Pharmacocinétique Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (rapamycine) 5.6 Allongement de l'espace PR n'est pas recommandée sauf si le bénéfice escompté du traitement l'emporte sur le risque d'effets systémiques des corticoïdes. L'utilisation concomitante pourrait Troubles lipidiques
 Diabète sucré/hyperglycémie
 Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire 13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE enèse, mutagenèse, baisse de la fertilité Patients à un stade avancé ayant reçu un traitement antirétroviral antérieur 5.10 Lipodystrophie 5.11 Patients hémophiles Des cas d'effets systémiques des corticoïdes, notamment un syndrome de Cushing et une insuffisance surrénalienne, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients ayant reçu un traitement concomitant par le ritonavir et le propionate de fluticasone ou le budésonide. Patients n'ayant pas reçu de traitement antirétroviral antérieur RÉFÉRENCES 5.13 Analyses biologiques 16 PRÉSENTATION/CONSERVATION ET MANIPULATION 6 EFFETS INDÉSIRABLES 17 INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSEIL DES PATIENTS les rubriques ou sous-rubriques non renseignées de la monographie complète ne sont pas mentionnées. L'administration concomitante de salmétérol et de ritonavir n'est pas recommandée. Cette association peut entraîner un risque accru d'événements indésirables configueactions accidents de la configueaction de la configue Effets indésirables amouvascuraires associés au salmétérol, notamment un allongement de l'espace QT, des palpitations et une achycardie sinusale. % MISE EN GARDE: INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ENTRAÎNANT DES RÉACTIONS POTENTIELLEMENT GRAVES ET/OU ENGAGEANT LE PRONOSTIC VITAL L'administration concomitante de ritonavir et de médicaments appartenant à plusieurs classes, parmi lesquelles les hypnotiques sédatifs, les antiarythmiq les préparations à base d'alcaloides de l'ergot de seglie peut entraîner des événements indésirables potentiellement graves et/ou engageant le pront vital en raison des effets possibles du ritonavir sur le métabolisme hépatique de certains médicaments. Seres en revue les trailements des patients a de prescription de prescription d'autres médicaments à des patients delà sous ritonavir (voir Contre-indications (4), Mises en gara précautions d'emploi (5.1), interactions médicamenteuses (7) et Pharmacologie clinique (72.3)]. Une augmentation de la dose de méthadone peut être envisagée. L'effet attendu est une augmentation des concentrations de fentanyl. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables (v compris une dépression respiratoire pouvant être fatale) est recommandée lors de l'administration concomitante de fentanyl et de ritonavir. Affections vasculaires 13,2 INDICATIONS ET UTILISATION
navir comprimés, USP est indiqué en association à d'autres médicaments antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine 232 1C à 90 % présenté pour le rivaroxaban 1C à 90 % présenté pour le siméprévir (variation d'exposition présentée en pourcentage d'augmentation) 58 3.3 Hypotension, notamment hypotension orthostatique Une diminution de la dose de ces médicaments peu Indique une augmentation. Neuroleptiques : perphénazin rispéridone, thioridazine Indique une augmentation.
Indique une diminution.
Indique l'absence de variation.
Plan expérimental avec groupes parallèles ; les entrées correspondent aux patients recevant respectivement le traitement combiné et le comparateur. tonavir est administré par voie orale. Les comprimés de Ritonavir doivent être avalés entiers et non croqués, cassés ou écrasés. Prendre le ritonavir au cours des repas. saire lors de l'administration 1,2 Froideur des extrémités* Recommandations générales d'administration 21 nitante de ritonavir. aceptifs oraux ou par patcl es patients recevant Ritonavir capsules molles à la posologie de 600 mg deux fois/jour peuvent présenter des effets indésirables digestifs tels que nausées, vor Représente un concept médical comportant plusieurs termes préférés MedDRA similaires ↓ l'éthinylestradio Une autre méthode de contraception doit être envisagée. douleurs abdominales ou diarrhée lors du relais des capsules molles par la formulation en comprimé, car la concentration plasmatique maximale (C_{max}) atteinte est plus élevée avec la formulation en comprimé qui avec les capsules molles (voir *Pharmacologie clinique* (12.3)). Les patients doivent également être avertis que ces événements indésirables (troubles digestifs ou paresthésies) peuvent diminuer avec la pourceit du trattement. lies biologiques chez les adultes Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE-5) : avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil Ne pas associer le ritonavir à l'avanafil car aucune posologie sûre et efficace n'a été établie. Le Tableau 4 indique le pourcentage de patients adultes ayant présenté des anomalies biologiques importantes Mécanisme d'action Modification de la dose de ritonavir

Une réduction de la dose de ritonavir et tipranavir.

Une réduction de la dose de ritonavir est nécessaire lorsqu'il est associé d'autres inhibiteurs de protéase : atazanavir, darunavir, fosamprénavir, saquinavir et tipranavir.

Les prescripteurs doivent consulter la monographie complète et les données d'études cliniques de ces inhibiteurs de protéase s'ils sont co-administrés avec une dose réduite de ritonavir (voir Mises en garde et précautions d'emploi (5) et Interactions médicamenteuses (7)]. e ritonavir est un analogue peptidique inhibiteur de la protéase du VIH-1. L'inhibition de la protéase du VIH rend l'enzyme inactive sur le précurseur de la polyprotéine ag-pol, entraînant la production de particules virales du VIH immatures et non infectieuses. au 4. Pourcentage de patients adultes, par étude et par groupe de traitement, ayant présenté des anomalies b oins 3 % des patients ayant reçu le ritonavir Activité antivirale en culture cellulaire Il convient de se montrer particulièrement prudent lors de la prescription de sildénafil, de tadalafil ou de vardénafil à des patients recevant du ritonavir. L'administration Activité antivirale en culture cellulaire.

L'activité du ritonavir a été évaluée dans des lignées cellulaires lymphoblastoides et dans les lymphocytes du sang circulant présentant une infection aigué. La concentration de médicament inhibant 50 % (Cl₅₀) de la réplication virale était comprise entre 3,8 et 153 nM selon l'isolat du VIH-1 et les cellules utilisés. La valeur moyenne de la Cl₅₀ pour des isolats cliniques après un petit nombre de passages état de 22 nM (n = 13). Dans les cellules MT₄, le ritonavir a présenté des effets additis sur le VIH-1 en association avec la didanosine (dd) ou la zidovudine (ZDV). Les études ayant mesuré la cytotoxicité du ritonavir sur plusieurs liginées cellulaires ont montré que de 20 μM étaient nécessaires pour inhiber la croissance cellulaire de 50 %, entraînant un indice thérapeutique en culture cellulaire d'au moins 1000. Résistance Étude 247 Patients à un stade avancé Étude 462 Patients vierges de traitement par IP Étude 245 Patients vierges de traitement Postologie recommandée dans le traitement du VIH-1:

La posologie de Rittonavir recommandée est de 600 mg deux fois/jour par voie orale, au cours des repas. Une augmentation progressive de la dose peut contribuer à réduire les événements indésirables émergeant en cours de traitement tout en maintenant des concentrations plasmatiques de ritonavir appropriées. Ritonavir ne doit pas être instauré à une posologie inférieure à 300 mg deux fois/jour, laquelle est ensuite augmentée de 100 mg deux fois/jour tous les 2 à 3 jours. La dose maximale de 600 mg deux fois/jour de 101 mg deux fois/jour deux fois/jour de 101 mg deux fois/jour de 101 mg deux fois/jour deux fois/jour de 101 mg deux fois/jour deux fois/jour de 101 mg deux fois/jour de 101 mg deux fois/jour deux fois/jour de 101 mg deux fois/jour deux fo itante de ritonavir et de ces médi contollimante de l'individue de l'individue de leurs concentration savec une augmentation non négligeable de leurs concentrations avec une augmentation des événements indésirables associés à l'inhibiteur de la PDE-5, tels que hypotension, syncope, troubles de la vision et priapisme. Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans l'hypertension Ritonavir plus saquinavir Seuil Ritonavir plus ZDV Ritonavir ZDV Placebo Ritonavir Be 20 pm etatient interessantes pour immer le crisisation commerce de procession de la professe du VIH-1 ayant une sensibilité réduite au ritonavir ont été sélectionnés en culture cellulaire. L'analyse génotypique de ces isolats a mis en évidence des mutations du gêne de la proféase du VIH-1 à l'origine des substitutions d'acide aminé 184V, V82F, A71V et M461. Les variations phénotypiques (n = 18) et génotypiques (n = 48) des isolats du VIH-1 provenant de patients sélectionnés traités par le ritonavir ont été suivies lors des études de phase VII pendant une période de 3 à 32 semaines. Es substitutions associées à la proféase virale du VIH-1 dans les isolats provenant de 43 patients semblaient émerger par paliers et de façon ordonnée aux positions V82AF77/S, 154V, A71V/T et 136L, suivies de combinaisons de substitutions au niveau de 5 positions supplémentaires spécifiques d'acide armie (M467L, K20R, 184V, L33F et L90M). Parmi les 18 patients pour lesquels les analyses phénotypique et génotypique ont été frailisées sur le virus libre isolé du plasma, 12 ont présente une ensibilité réduite au ritonavir en culture cellulaire. Les 18 patients étaine proférer une résistance phénotypique. La résistance phénotypique au mais non sufficiant pour conférer une résistance phénotypique. La résistance phénotypique au des la proféase du les autres antirétroviraux.

Péristance crisiée auve les autres antirétroviraux <u>Biochimie</u> 2.2 Population pédiatrique 2.2 Pópulation pediatrique
Rithonavi doit être utilisé en association à d'autres médicaments antirétroviraux [voir Posologie et administration (2)]. La posologie de ritonavir recommandée cenfants âgés de 1 mois et plus est de 350 à 400 mg/m² deux fois/jour par voie orale, à prendre au cours des repas ; elle ne doit pas dépasser 600 mg deux fois/jour, laquelle est augmentée de 50 mg/m² deux fois/jour en raison d'évenements indésirables, la puls forte dose to lefrée peut être utilisée pour le traitement d'entre association à d'autres médicaments antirétroviraux, cependant un autre traitement devrait être envisagé. Dans la mesure du possible, la dose doit être admini l'aidé d'une estroique pour administration orale calibrée. > 1000 111/1 efficace et sûre n'a été établie lors de l'util > 180 UI/I Les ajustements suivants de la dose sont recommandes lors de l'utilisation du tadialfail (AddircatM) avec le ritonavir 'Administration concomitante d'ADCIRCA chez les patients sous ritonavir : chez les patients recevant le ritonavir depuis au moins une semaine, instaurer le traitement par ADCIRCA à la posologie de 20 mg en une prise par jour. Augmenter la dose à 40 mg une fois/jour en fonction de la taléarge intidialeulle. SGPT (ALAT) > 215 UI/I 'aide d'une seringue pour administration orale calibré l'aide d'une seringue pour administration orale calibree. Ritionavir solution buvable ne doit pas être administré à des nouveau-nés avant qu'ils n'aient atteint un âge post-menstruel (du premier jour des dernières règles de la mère jusqu'à la naissance plus le temps écoulé après la naissance) de 44 semaines [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]. Ritionavir solution buvable contient de l'alcool et du propylène-glycol. Le calcul précis de la dose de ritonavir, la transcription de l'ordonnance du médicament, les informations délivrées lors de la dispensation et les instructions concernant les prises nécessitent une attention particulière, afin de minimiser le risque de rerurs > 800 mg/dl Résistance croisée avec les autres antirétroviraux Résistance croisée avec les autres antirétroviraux
Une résistance croisée vaive le sautres antirétroviraux
Une résistance croisée vaive ne croisée variable a été observée parmi les inhibiteurs de protéase. Des séries d'isolats du VIH-1 provenant de six patients sous traitement par le ritonavir ont montré une diminution de la sensibilité au ritonavir en culture cellulaire par les isolats de deux de ces patients présentée une centre cellulaire par rapport aux isolats appariés obtenus initialement. Cependant, les isolats de deux de ces patients présentée une cellulaire par le présentée de l'apparée par les respectives de l'apparée par les résistances croisée à l'amprénavir et au nefitinavir à également été testée sur les isolats de 5 patients; les isolats de 3 patients présentaient une diminution de la sensibilité au nefitinavir de 6 à 14 flois) et aucun à l'amprénavir. Il est peu probable d'observe me résistance croisée entre le rotonavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse, car les enzymes ciblées sont différentes. Un isolat du VIH-1 résistant à la ZDV testé en culture cellulaire a conservé sa pleine sensibilité au Triglycérides 2,6 - 12,6 Triglycérides > 1500 mg/dl 1,8 11,3 iglycérides > 1500 mg/dl 1,5 1,3 -9,9 0,3 Acide urique > 12 mg/dl sous ADCIRCA: eviter 1 utilisation d'ADCIRCA durant l'instauration du ratemant par le ritonavir. Arrêter le traitement par la ritonavir. Après au moins une semaine ratement par le ritonavir. Après au moins une semaine ratement par le ritonavir. Après au moins une semaine ratement par le ritonavir. Après au moins une semaine ratement par le ritonavir. Après au moins une semaine ratement par le ritonavir. Après au moins une semaine reprendre ADCIRCA à rais une de 20 mg une fois/jour et porte des autres de la pute fois/jour et nonction de la tolerance individuelle. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE Tableau 1. Red lématologie 13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, baisse de la fertilité natocrite < 30 % Dose de 400 mg/m 2 fois/jour Cancérogenèse

Des études de cancérogenèse sous ritonavir ont été réalisées chez des souris et des rats. Chez des souris mâles, aux doses de 50, 100 ou 200 mg/kg/jour, une augmentation dose-dépendante de l'incidence des adénomes et des adénocarcinomes du foie a été observée. Les mesures de l'ASC ont indiqué que chez les mâles, l'exposition à la forte dose correspondait à environ 0,3 fois l'exposition clinique à la dose thérapeutique recommandée (600 mg/kg/jour, Jucun effet cancérogène n'a été observée chez les femelles aux posologies testées. Chez les femelles, l'exposition à la dose la plus forte correspondait à environ 0,6 fois l'exposition clinique. Chez les rats, aux doses de 7,15 ou 30 mg/kg/jour, aucun effet cancérogène n'a été mis ne vidence. Dans cette étude, l'exposition à la plus forte dose correspondait à environ 6 % de l'exposition clinique à la dose thérapeutique recommandée. La signification des effets observés avec les expositions obtenues dans les études animales n'est pas connue. < 8 a/dl -3,9 ophiles ≤ 0,5 x 109/l 0,6 ml (50 mg) 0,75 ml (60 mg) ml (80 mg) 0,9 ml (70 mg) 0,20 < 3 x 1012/I 0,25 la tolérance individuelle. Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysfonction érectile : il est recommandé de ne pas dépasser les doses suivantes 0,9 6,8 36,9 0,50 1,6 ml (125 mg) 1,9 ml (150 mg) 2,2 ml (175 mg) 2,5 ml (200 mg) | <u>-</u> | 59,4 3,75 ml (300 mg) Effets indésirables dans la population pédiatrique
Le ritonavir a été étudié chez 265 patients de pédiatrie âgés de plus de 1 mois à 21 ans. Le profil des événements indésirables observé au cours des études cliniques pédiatriques était comparable à celui observé chez les patients adultes. 0,75 2,3 ml (187,5 mg) 2,8 ml (225 mg) 3,3 ml (262,5 mg) : | Sildénafil : 25 mg toutes les 48 heures | Tadalafil : 10 mg toutes les 72 heures | Vardénafil : 2,5 mg toutes les 72 heures Utiliser avec une surveillance accrue des événements indésirables 3.75 ml (300 mg) 4.4 ml (350 mg) 3.1 ml (250 mg) 5 ml (400 ma) Vomissements, diarrhée et éruption cutanée/allergie étaient les seuls événements indésirables cliniques associés au médicament, d'intensité modérée à sévère, survenus chez au moins 2 % des patients de la population pédiatrique inclus dans les études cliniques du ritonavir.

Anomalies biologiques dans la population pédiatrique 4,7 ml (375 mg) 3,9 ml (312,5 mg) 5,5 ml (437,5 mg) Baisse de la fertilité Les anomalies biologiques de grade 3 à 4 suivantes sont survenues chez plus de 3 % des patients de la population pédiatrique ayant reçu un traitement par le ritonavir seul ou en association à des inhibiteurs de la transcriptase inverse : neutropénie (9 %), hyperamylasémie (7 %), thrombopénie (5 %), anémie (4 %) et élévation des ASAT (3 %). La surface corporelle (SC) peut être calculée comme suit1 Une diminution de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire lors de l'administration concomitante de ritonavir. Sédatifs/hypnotiques : buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam ↑ les sédatifs/hypnotiques 6.2 Données de pharmacovigilance T (cm) x Pds (kg) ### 14.1 Patients à un stade avancé ayant reçu un traitement antirétroviral antérieur

L'Étude 247 était une étude randomisée, à double insu (avec suivi en ouvert) menée chez des patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement antirétroviral antérieur

L'Étude 247 était une étude randomisée, à double insu (avec suivi en ouvert) menée chez des patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement antirétroviral antérieur

pendant au moins noul mois et dout le nombre de lymphocytes T CD4 à l'inclusion était inférieur ou égal à 100 par µL er tronavir à raison de 600 mp deux fois/jour de la place de fait ajouté au traitement antirétroviral infait de chauque patient, leguel frathement pouvait être constitué de deux agents antiféroviraux disposant d'une autorisation de mise sur le marché. Mille quatre-vingt-dix (1 090) patients ont été inclus dans l'étude, avec un nombre de lymphocytes T CD4 à l'inclusion de 32 par µL. Une fois le buéfice climique du traitement par le ritonavir demonté, tous les patients pouvaient rocevoir le ritonavir en ouvert pendant le durée de la période de suivi. La durée médiane du de l'étude de la maission de la maission de comment de la maission de 1 de la place de suivi. La durée médiane aradomisés dans le groupe placebo.

L'incidence cumulée de progression clinique de la maiadie ou de décès pendant la phase à double insu de l'Étude 247 était de 26 % chez les patients randomisés initialement dans le groupe ritonavir contre 42 % chez les patients randomisés mitalement dans le groupe placebo. Cette différence de taux était statisfiquement significative.

La mortalité cumulée jusqu'à la fin de la phase de suivi en ouvert des patients inclus dans l'Étude 247 était de 18 % (99543) chez les patients randomisés initialement dans le groupe pritonavir cet 26 % (142547) chez les patients randomisés dans le groupe protonavir contre 26 % (142547) chez les patients randomisés dans le groupe ritonavir au l'étude 247 était de 18 % (199543) chez les patients randomisés dans le groupe ritonavir au l'é Uniness up pinintavorigitative. Les évênements indésirables univants (non cités auparavant dans la monographie) ont été notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance lors de l'utilisation du ritonavir. Dans la mesure où ces effets ont été notifiés sur la base du volontariat et qu'ils proviennent d'une population dont la taille n'est pas connue, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de fapor liable ou d'établir un lien causal avec l'exposition au ritonavir. L'utilisation concomitante de midazolam oral et de ritonavi est CONTRE-INDIQUEE. L'utilisation concomitante de 14.1 Patients à un stade avancé ayant reçu un traitement antirétroviral antérieur SC (m2): 3600 colam parentéral et de ritonavir peut augmenter le: entrations plasmatiques du midazolam ninistration concomitante doit être réalisée dans ui Organisme entier es cas de déshydratation, généralement associée à des symptômes digestifs, et entraînant parfois une hypotension, une syncope ou une insuffisance rénale ont été crits. Des cas de syncope, d'hypotension orthostatique et d'insuffisance rénale ont également été décrits en l'absence de déshydratation connue. cadre garantissant une surveillance clinique étroite e une prise en charge médicale adéquate en cas d dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES L'administration concomitante de ritonavir et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une toxicité aiguë de l'ergot de seigle, caractérisée par des vasospasmes et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, notamment le système nerveux central. uepression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une réduction de la posologie du midazolam doit être envisagée, en particulier si plusieurs doses de midazolam sont administrées. cas de bloc AV de premier degré, bloc AV de second degré, bloc AV de troisième degré et de bloc de branche droit ont été décrits [voir Mises en garde et précautions ploi (5.6)]. Lors de l'administration concomitante de ritonavir et d'un autre inhibiteur de protéase, consulter la monographie complète de cet autre inhibiteur de protéase, notamment les informations relatives aux contre-indications. L'utilisation concomitante de glucocorticoides métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée sauf si le bénéfice escompé du tratienent l'emporte sur le risque d'effets systémiques du corticoide. L'utilisation concomitante pourrait entrainer une augmentation de la concentration des corticoides et une diminution de la corrisolérnie. Elle Corticoïdes (par voie générale) : par ex., budésonide. dexaméthasone estivente de la manage de la metalogiques ont été décrits lorsque le ritonavir était associé au disopyramide, à la mexilétine, à la néfazodone, à la fluoxétine et aux établoquants. Le risque d'interaction médicamenteuse ne peut être exclu. Ritonavir est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue (par ex., nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell] ou syndrome de Stevens-Johnson) au ritonavir ou à l'un des composants de ce médicament. L'administration concomitante de ritonavir et de médicaments appartenant à plusieurs classes (dont les hypnotiques sédatifs, les antiarythmiques ou les préparations à base d'alcaloïdes de l'ergot de seigle) est contre-indiquée et peut entraîner des événements indésirables potentiellement graves et/ou engageant le pronostic vital en raison des effets possibles du ritonavir sur le métabolisme de certains médicaments (voir le Tableau 2). Le voriconazole et le millépertuis constituent des exceptions en ce sens que l'administration concomitante de voriconazole entraîne une diminior importante des concentrations plasmatiques du voriconazole, tandis que l'administration concomitante de ritonavir et de millepertuis peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du ritonavir.

Tableau 2. Médicaments contre-indiqués avec Ritonavir bystème endocrinien Des cas de syndrome de Cushing et d'insuffisance surrénalienne ont été décrits lorsque le ritonavir était associé au propionate de fluticasone ou au budésonide. Des cas de crises convulsives ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Voir également l'apparell cardiovasculaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Des cas de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ont été décrits.
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES Classe thérapeutique Médicaments de cette classe contre-indiqués avec Ritonavir** Commentaires cliniques Voir également Contre-indications (4), Mises en garde et précautions d'emploi (5.1), Pharmacologie clinique (12.3).

Lors de l'administration concomitante de ritonavir et d'autres inhibiteurs de protéase (atazanavir, darunavir, fosamprénavir, saquinavir et tipranavir), consulter la monographie complète de cet inhibiteur de protéase, y compris les informations importantes concernant les interactions médicamenteuses. Antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques Chlorhydrate d'alfuzosine Risque d'hypotension UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES monographie complete de cet inhibiteur de protease, y compris les informations importantes concernant les interactions medicamentes.

1.1 Effets possibles de filtinoaivis ur d'autres médicaments

Le ritonavir s'est avéré être un inhibiteur du cytochrome P450 3A (CYP3A) et est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments fortement métabolisés par le CYP3A, avec un effet de premier passage hépatique, semblent être les plus susceptibles de présenter une augmentation importante de 1785 (> 3 fois) lors de l'administration concomitante de ritonavir est conséquent, l'administration de ritonavir est contre-indiquée avec les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets graves évou engageant le pronostic vial. L'administration concomitante d'autres substrats du CYP3A peut nécessiter un ajustement de la dose ou une surveillance supplémentaire comme le montre le Tableau 5. eurs de protéase, consulter la monographie complète de l'inhibiteur de protéase co-administré, en Antiarythmiques Risque d'arythmies. Amiodarone, flécaïnide propéfanone, quinidine REFERENCES
Sewester CS. Calculations. Dans: Drug Facts and Comparisons. St. Louis, MO: J.B. Lippincott Co; January, 1997:xix.
PRÉSENTATION/CONSERVATION ET MANIPULATION
navir comprimés, USP est disponible aux dosage et présentations suivants: porie B de risque pour la grossesse. Effets tératogènes L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à raison de 400 mg toutes les 12 heures diminue significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole et peut être à l'origine d'une baisse de la réponse antifongique. Le voriconazole est contre-indique avec des dosses de ritonavir de 400 mg toutes les 12 heures ou supérieures (voir interactions médicamenteuses (7.2)). Registre des grossesses sous antirétroviraux : un registre des grossesses sous antirétroviraux a été établi afin de surveiller le devenir materno-fœtal des femmes enceintes xposées au ritonavir. Les médecins sont invités à inscrire les patientes en appelant le 1-800-258-4263. Hitonavir comprimés, USP est disponible aux dosage et présentations suivants :

16.1 Ritonavir comprimés USP, 100 mg de ritonavir USP
Ritonavir comprimés, USP se présente sous la forme de comprimés pelliculés blancs à blanchâtres, oblongs, avec "H " gravé sur une face et " R9 " sur l'autre.
Flacons de 30 comprimés
NDC 68554-3097-1
NDC 68554-3097-1 Données humaines supplementaire comme le montre le taloieau 5.

Le ritonavir inhible également le CYP2D6 dans une moindre mesure. L'administration concomitante de substrats du CYP2D6 et de ritonavir pourrait entraîner une augmentation (jusqu'à deux fois) de l'ASC de l'autre agent, susceptible de nécessiter une diminution proportionnelle de la posologie. Le ritonavir semble également induire les enzymes CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2B6, ainsi que d'autres enzymes telles que la glucuronosyltransférase. nment d'études contrôlées chez les femmes enceintes. Le ritonavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie n'existe pas suffisamment d'é risque éventuel pour le fœtus. Registre des grossesses sous antirétroviraux : 7.2. Interactions médicamenteuses établise et autres interactions potentiellement importantes
Le Tableau 5 énumère les interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes
Le Tableau 5 énumère les interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes sur le plan clinique. Une modifique (12.3) pour l'ampleur des intera in janvier 2012, le Registre des grossesses sous antirétroviraux avait reçu les rapports prospectifs de 3 860 expositions à des traitements contenant du ritonavir (1 67 expositions au cours du premier trimestre et 2 293 expositions au cours des deuxième et troisième trimestres). Des malformations congénitales se sont produites hez 35 des 1 567 (2,2 %) naissances viables après exposition au cours du premier trimestre et 59 des 2 293 (2,6 %) naissances viables après exposition au cours de deuxième et troisième trimestres. Conditions recommandées de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C (86°F). L'exposition à des températures allant jusqu'à 50°C (122°F) pendant sept jours est permise. Dispenser dans le flacon d'origine ou un récipient hermétique équivalent USP (60 ml ou moins). À l'usage des patients : l'exposition de ce médicament à de forts taux d'humidité en dehors du flacon d'origine ou d'un récipient hermétique équivalent USP (60 ml ou moins) pendant plus de 2 semaines n'est pas recommandée. Risque de toxicité aiguë de l'ergot de seigle caractérisée par des vasospasmes et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, notamment le système nerveux central. Dérivés de l'ergot de seigle Dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine Tableau 5. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes 17. INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSEIL DES PATIENTS Parmi les femmes enceintes de la population états-unienne de référence, le taux observé des anomalies congénitales est de 2,7 %. Aucune association entre le ritonavir t les malformations congénitales globales n'a été observée dans le Registre des grossesses sous antirétroviraux. Agents modifiant la motilité gastro-intestinale Cisapride Risque d'arythmies. Classe du traitement concomitant : dénomination du médicament Effet sur la concentration de Ritonavir ou du médicament concomitant Commentaire clinique nseiller au patient de lire la notice (informations destinées aux patients) approuvée par la FDA. Les patients ou leurs parents doivent être avisés des informations suivantes : Données animales Médicaments à base de plantes Millepertuis (Hypericum perforatum) L'administration concomitante de ritonavir et de millepertuis tion associée au traitement n'a été observée lors de l'administration de ritonavir à des rates ou lapines gravides. Une toxicité sur le déveloi peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du ritonavir et être à l'origine d'une baisse de la réponse virologique et de la survenue d'une résistance au ritonavir ou à la classe des inhibiteurs de protéase. Agents antiviraux anti-VIH Adde doservice chez les rats (résorptions précoces, diminution du poids des fœtus et retards de sosification, altérations du développement) à une dose toxique pour la mère équivalant à une exposition correspondant à environ 30 % de celle atteinte à la dose thérapeutique proposée. Une légère augmentation et l'incidence des cryptorchidiles a également été observée chez les rats à une exposition correspondant à environ 20 % de celle atteinte à la dose thérapeutique proposée. Δ Ils doivent veiller particulièrement à prendre la dose exacte, afin de réduire le risque de surdosage ou sous-dosage accidentel de Ritonavir. biteur de protéase du VIH-Les concentrations plasmatiques de l'atazanavir atteintes avec 300 mg d'atazanavir une fois/jour et 100 mg de ritonavir une fois/jour sont supérieures à celles obtenues avec 400 mg d'atazanavir une fois/jour. Voir les informations rélatives à l'administration concomitante de 300 mg Lors de l'administration concomitante de doses réduites d'atazanavir et de ritonavir, ↑ l'atazanavir (↑ l'ASC, ↑ la C_{max}, ↑ la C_{min}) Δ Ils doivent informer leur professionnel de santé si le poids de l'enfant change, afin que la posologie de Ritonavir reste adaptée. dcité sur le développement a également été observée chez les lapins (résorptions, diminution de la taille de la portée et du poids des fœtus) à une dose toxiqu a mère équivalant à environ 1,8 fois la dose thérapeutique proposée sur la base du facteur de conversion de la surface corporelle Δ Prendre Ritonavir au cours des repas. Inhibiteurs de la HMG-CoA 🕽 Pour les patients adultes prenant Ritonavir comprimés, la dose maximale de 600 mg deux fois/jour par voie orale au cours des repas ne doit pas être dépassée A Les patients doivent voir un médecin régulièrement pendant le traitement par Ritonavir. Les patients doivent être informés de prendre Ritonavir et les autres traitements antirétroviraux concomitants tous les jours en respectant la prescription. Ritonavir dit foujours être utilisée en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Les patients ne doivent pas modifier la posologie ou arrêter le traitement sans avoir consulté leur médecin. En cas d'oubli d'une prise de Ritonavir, les patients doivent prendre la doss suivante dès que possible, puis reprendre l'horaire habituel. Cependant, le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser une dose qui n'aurait pas été prise. 8.3 Allaitement
Les centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC - Centers for Disease Control and Prevention) recommandent aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs nourrissons, affin d'eviter tout risque de transmission postnatale du VIH. On ne sait pas si le ritonavir est excrété dans le lait maternel. En raison du risque de transmission du VIH et de survenue d'effets indésirables graves chez lès nourrissons, il convient de conseiller aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent du ritonavir. On ne sait pas si le ritonavir est excrété dans le lait maternel. En raison du risque de transmission du VIH et de survenue d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il convient de conseiller aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent du ritonavir.
8.4 Pouvillation pédiatriques d'atazanavir une fois/jour et 100 mg de ritonavir un fois/jour dans la monographie complète de Reyataz (stazanavir) Pimozide Risque d'arythmies Neuroleptiques Inhibiteurs de la Aucune dose efficace et sûre n'a été établie lors de l'utilisation concomitante du ritonavir. Il existe un risque accru d'événements indésirables associés au sidenafil, y compris des troubles de la vision, une hypotension, un priapisme et une syncope (voir interactions médicamenteuses (7.2)). Voir la monographie complète de Prezista[®] (darunavir) pour des informations surl'administration concomitante de 600 mg de darunavir deux fois/jour, ou de 800 mg de darunavir deux fois/jour, ou de 800 mg de darunavir une fois/jour et 100 mg de ritonavi une fois/jour et 100 mg de ritonavi Lors de l'administration concomitante de doses réduites de ritonavir, \uparrow le darunavir (\uparrow l'ASC, \uparrow la C_{max} , \uparrow la C_{min}) Inhibiteur de protéase du VIH-1 darunavir 8.4 Population pédiatrique

Chez les patients infectés par le VIH âgés de plus d'un mois à 21 ans, l'activité antivirale et le profil des événements indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes. et dans le cadre de la pharmacovigilance étaient comparables à ceux observes chez les patients adultes.

8.5 Sujets âgés

Les études cliniques du ritonavir n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle des patients plus jeunes. En général, il convient de prendre des précautions appropriées concernant le choix de la dose chez les patients âgés, en commençant généralement par une dose située dans la partie basse de la plage de doses, en tenant compte de la plus grande fréquence des insuffisances hépatique, rénale ou cardiaque et des pathologies associées ou d'autres traitements pharmacologiques concomitants. Ne pas partager les aiguilles et autres instruments servant aux injections. Midazolam par voie orale, triazo oir la monographie complète de Lexiva® (fosampl our des informations sur l'administration conco doses réduites de ritonavir, \uparrow l'amprénavir (\uparrow l'ASC, \uparrow la C_{max} , \uparrow la C_{min}) nhibiteur de protéase du VIHvoir Interactions médicamenteuses (7), pour l'administration concomitante de sildénafil chez les patients présentant une dysfonction érectile.
** Pour des informations supplémentaires concernant ces médicaments contre-indiqués, voir également Interactions médicamenteuses (7). pour des informations sur l'administration conformatie de 700 mg de fosampréhavir deux fois/jour et 010 mg de ritonavir deux fois/jour, ou de 1 400 mg de fosamprénavir une fois/jour et 200 mg de ritonavir une fois/jour ou de 1 400 mg de fosamprénavir une fois/jour et 100 mg de ritonavir une fois/jour. Ne pas allaiter. On ne sait pas si le ritonavir peut être transmis au nourrisson par le lait maternel et si cela lui serait nuisible. Par ailleurs, les mères porteuses du VIH-1 ne doivent pas allaiter, car le VIH-1 peut être transmis au nourrisson par le lait maternel.

Les diminutions prolongées de la charge virale plasmatique (ARN du VIH-1) ont été associées à une diminution du risque de progression en sida et de décès. Interactions médicamenteuses MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

se d'administration concomitante de ritonavir et d'un autre inhibiteur de protéase, consulter la monographie complète de cet autre inhibiteur de protéase, notamment 8.6 Insuffisance hépatique Acucin ajustement de la dose de ritonavir n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de classe A) ou modérée (score de Child-Pugh de classe B). Aucune donnée pharmacocinétique ou de sécurité n'est disponible concernant l'administration de ritonavir à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de classe C); l'utilisation de ritonavir n'est donc pas recommandée chez ces patients [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3) et Pharmacologie clinique (12.3)]. les mises en garde et précautions d'emploi importantes.
5.1 Risque d'effets indésirables graves en raison d'interactions médicamenteuses nhibiteur de protéase du VIH-Des altérations des concentrations sont observées lors de l'administration concomitante de doses réduites d'indinavir et de ritnavir. Aucune dose appropriée sûre et efficace de cette association n'a été établie. L'instauration du traitement par le ritonavir, un inhibiteur du CYP3A, chez des patients recevant des médicaments métabolisés par le CYP3A ou l'instauration de médicaments métabolisés par le CYP3A chez des patients recevant déjà le ritonavir peut entraîren une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A. Chez des patients recevant déjà le ritonavir peut entraîren une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A. Chez des patients recevant déjà le ritonavir peut entraîrent peut entraîrent par le CYP3A. L'instauration de traitements inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A peut respectivement augmenter du minuer les concentrations plasmatiques du ritonavir par le CYP3A. L'instauration de traitements inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A peut respectivement augmenter du minuer les concentrations plasmatiques du ritonavir par le CYP3A. L'instauration de métabolisés par le CYP3A chez des patients des métabolisés par le CYP3A chez des patients recevant déjà le ritonavir peut entraîrent par le ritonavir peut entraîrent par le ritonavir par le ritonavir peut entraîrent peut entraîren 10 SURDOSAGE 10.1 Surdosage aigu - expérience clinique de surdosage L'expérience des surdosages aigus de ritonavir est limitée chez l'homme. Lors des études cliniques, un patient a pris 1 500 mg de ritonavir par jour pendant deux jours. Le patient a rapporté des paresthésies qui ont disparu après diminution de la dose. Un cas d'insuffisance rénale avec éosinophilie a été décrit avec un surdosage de ritonavir dans le cadre de la pharmacovigilance. foir la monographie complète d'Invirase® (saquinavir) our des informations sur l'administration concomitante le 1000 mg de saquinavir deux fois/our et 100 mg de itonavir deux fois/our. Le saquinavir/itonavir ne doli pas tre associé à la Irifampicine en raison du risque l'hépatotoxicité sévère (caractérisée par une élévation des ransaminases hépatiques) en cas d'administration oncomitante de ces trois médicaments. Inhibiteur de protéase du VIHpart ktonavir.

Das affections hépatiques préexistantes telles que l'hépatite B ou C peuvent s'aggraver avec l'utilisation de Ritonavir. On peut alors observer une aggravation de l'élévation des transaminases ou une décompensation hépatique. Les patients doivent être informés que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique devront être surveillés étroitement, notamment perhadant les premiers mois du traitement par Ritonavir et qu'ils doivent informer leur professionnel de santé en cas d'apparation de signes et symptômes d'aggravation de leur affection hépatique, notamment pert de l'appêtit, douleurs abdominales) susceptibles d'évoquer une pancreatite.

Des réactions cutanées dont la sévérité varie de l'éruption légère au syndrome de Stevens-Johnson, ont été décrites chez des patients recevant Ritonavir. Les possionnel de santé en as de survenue d'une éruption cutanée pendant le traitement par Ritonavir. Le professionnel de santé déterminera si le traitement doit être poursuivi ou s'il doit être remplacé par un autre traitement antirétroviat. Ritonavir peut entraîner des modifications de l'électrocardiogramme (allongement de l'espace PR, par exemple). Les patients doivent consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes tels que sensation vertigineuse, sensation d'ébriété, troubles du rythme cardiaque ou perte de connaissance. Le traitement par Ritonavir peut entraîner des augmentations importantes du taux de cholestérol total et des triglycérides. Des cas d'apparition d'un diabète, d'aggravation d'un diabète sucré préexistant et d'hyperglycémie ont été rapportés. Les patients doivent être avisés d'informer leur professionnel de santé de la survenue de signes et symptômes de diabète sucré, tels que pollaktive; Les patients doivent être avisés d'informer leur professionnel de santé de la survenue de signes et symptômes de diabète sucré, tels que pollaktive de cholestérol total et des ferjolycérides. Des cas d'apparition d'un diabète, d'aggravation d'un diabète sucré préexistant et d'hyperg des effets indésirables cliniquement significatifs, pouvant conduire à des événements sévères, engageant le pronostic vital, voire fatals, résultant des expositions accrues aux traitements concomitants ; des effets indésirables cliniquement significatifs, résultant des expositions accrues au ritonavir ; La dose létale approximative a été plus de 20 fois supérieure à la dose humaine correspondante chez les rats et 10 fois la dose humaine correspondante chez les souris une perte de l'effet thérapeutique du ritonavir et l'émergence éventuelle d'une résistance. 10.2 Prise en charge du surdosage Voir le Tableau 5 pour les étapes de prévention ou de prise en charge de ces interactions médicamenteuses possibles et connues non négligeables, notamment les recommandations d'administration [voir Interactions médicamenteuses (7)]. Prendre en considération le risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par le ritonavir; passer en revue les traitements par le ritonavir et surveiller les effets indésirables associés aux traitements concomitants pendant le traitement par le ritonavir et surveiller les effets indésirables associés aux traitements concomitants (voir Contre-indications (4) et Interactions médicamenteuses (7)]. Nitonavir solution buvable contient de l'alcool et du propylène-glycol. L'ingestion d'une dose de produit supérieure à la dose recommandée par un jeune enfant pourrait ntraîner une toxicité importante susceptible de s'avérer fatale. entrainer une toxicité importante susceptible de s'avérer fatale."

Le traitement du surdosage de ritinoavir doit comprendre des mesures générales symptomatiques incluant la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique du surdosage du ritonavir. Si indiqué, le médicament non absorbé doit être éliminé par lavage gastrique ; les récautions habituelles de maintien des voies aériennes doivent être observées. Il est également possible d'administrer du charbon activé comme aide à l'élimination du médicament non absorbé. Dans la mesure où le ritonavir est fortement métabolisé par le foie et fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse soit efficace pour éliminer de grandes quantités de médicament. Cependant, la dialyse peut éliminer l'alcoloi et le proyène-glycol en cas de surdosage de Ritonavir solution buvable. Consulter un centre antipoison agréé pour des informations actualisées sur la prise en charge du surdosage du ritonavir. Voir la monographie complète d'Aptivus[®] (tipranavir) por des informations sur l'administration concomitante de 50 mg de tipranavir deux fois/jour et 200 mg d ritonavir deux fois/jour. hibiteur de protéase du VIH-5.2 Toxicité chez les prématurés 5.2 Toxicité chez les prématurés
Ritionavir solution buvable contient de l'alcool et du propylène-glycol comme excipients. Administré en même temps que le propylène-glycol, l'éthanol inhibe de manièr compétitive le métabolisme du propylène-glycol, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations. Les nouveau-nès prématurés peuvent être exposés à ur risque accur d'évenements indésirables associés au propylène-glycol, en raison de leur capacité réduite à métaboliser le propylène-glycol, on raison de leur capacité réduite à métaboliser le propylène-glycol, en raison de leur capacité réduite à métaboliser le propylène-glycol, en raison de leur capacité réduite à métaboliser le propylène-glycol, en raison de leur capacité réduite à métaboliser le propylène-glycol, on capacité réduite à métaboliser le propylène-glycol commodité au des des présents de dépression du SVC et de complications respiratoires entraînant lécès ont été décrits dans le cadre de le pharmacovigilano essentiellement chez des nouveau-nés prématurés recevant Lopinavir/ritionavir solution buvable, qui contient également de l'alcool et du propylène-glycol commodités de l'alcool et du propylène d ritònavir deux tots/jour.

Des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique pouvant être fatals ont été signalés. Une surveillance étroite de tous les patients incluant un suivi clinique et biologique s'impose, en particulier les patients présentan une co-infection chronique par le virus de l'hépatite B or DESCRIPTION

conavir est un inhibiteur de la protéase du VIH, actif sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La dénomination chimique du ritonavir USP est acide 2,4,7,12-tétra-azatridécan-13-oīque, 10-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-1-[2-(1-méthyléthyl)-4-thiazolyl]-3,6ne co-infection chronique par le virus de l'hépatite B , car ces patients sont exposés à un risque ac 'hépatotoxicité. Des tests d'exploration de la fonct épatique doivent être réalisés avantl'instauration excipients.

Ritonavir solution buvable ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés prématurés durant la période postnatale immédiate, en raison de toxicités éventuelles. Cepe si le bénéfice de Ritonavir solution buvable pour traiter l'infection par le VHH chez les nouvrissons immédiatement après leur naissance l'emporte sur les risques éve une surveillance étroite des nouvrissons s'impose, notamment des augmentations de l'osmodiallé sérique et de traitainémie ainsi que de la toxicité associée à Rit solution buvable, notamment : hyperosmolalité, avec ou sans acidose lactique, toxicité rénale, dépression du SNC (dont stupeur, coma et apnée), crises convu hypotonie, arythmies et attérations de l'ECG et hémolyse, Les quantités totales d'alcord et de proypène-glycol provenant de tous les médicaments qui doivei administrés aux nourrissons doivent être prises en considération afin d'éviter toute toxicité provenant de cos excipients (voir Posologie et administration (2.2) et Surc. dioxo-8,11- bis(phénylméthyl)-5-thiazolyméthyl ester [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Sa formule moléculaire est C₃₇H₄₈N₆O₅S₂, et sa masse moléculaire est de 720,94 une ippolystropine peut survenir onez les patients recevant un traitement antiretroviral; la cause et les entes a long terme de ces airerations sur la saine ne sont pas connus à l'heure actuelle, du sidénafil, du tadalafil ou du vardénafil dans le traitement de la dysfonction érectile, les patients peuvent être exposés à un risque accru d'effets indésirables associés, tels que hypotension, troubles de la vision et priapisme; ils doivent rapidement informer leur médecin de l'apparition de l'un inhibiteur de PDE-5, tel que Stendrae, Viggrae, Calise ou Levitrae, S'ils utilisent ou projettent d'utiliser de l'avanafil ou du tadalafil (dans le traitement un médecin en cas de priapisme persistant plus de 4 heures pendant un traitement par Rittonavir et un inhibiteur de PDE-5, tel que Stendrae, Viggrae, Calise ou Levitrae, S'ils utilisent ou projettent d'utiliser de l'avanafil ou du tadalafil pendant un traitement par Rittonavir et un inhibiteur de en médecin peut décider de les manafileur of ajuster la posologie de du tadalafil pendant l'instauration du traitement par Rittonavir. Lutilisation concomitante de Revatio® (sildénafil) et de Rittonavir est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HAP). La poursuite du traitement par Rittonavir au une posologie de 600 mg deux fois/jour alors que la charge virale n'est plus indétectable peut augmenter le risque de résistance croisée aux autres inhibiteurs de protéase. navir, puis fréque lucune dose appropriée sûre et efficace de cette association de été établie. le ritonavir (↑ l'ASC, ↑ la Cmax, ↑ la Cmin) hibiteur non nucléosidique de la anscriptase inverse : délavirdine n'a été établie.

L'administration concomitante de maraviro et de ritonavir entraîne une augmentation des concentration plasmatiques du maraviroc. Consulter les recommandation spécifiques concernant l'ajustement de la posologie dan la monographie complète de Selzentry® (maraviroc 5.3 Atteintes hépatiques
Des élévations des transaminases dépassant 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), une hépatite clinique et un ictère sont survenus chez des patients recevant le ritonavir seul ou associé à d'autres médicaments antirétroviraux (voir le Tableau 4). Le risque d'élévation des transaminases pourrait être plus élevé chez les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente. Par conséquent, il convient de se montrer prudent lors de l'administration de ritonavir à des patients présentant des atteintes des anomalies des enzymes hépatiques ou une hépatite présexistantes. Une surreillance de l'augmentation des ASATIAAT doit être envisagée chez es patients, en particulier au cours des trois premiers mois du tratiement par le ritonavir (voir Utilisation dans les populations particulières (6.6)).
Des cas de dysfonction hépatique pouvant être fatals ont été signalés dans les cadre de la pharmacovigilance. Ils se sont généralement produits chez des patients prenant de nombreux tratements concomitants et/ou présentant un sida à un stade avancé. Antagoniste du récepteur CCR5 (récepteur 5 de la chémokine) : tle maraviroc Les effets du ritonavir sur le raltégravir n'ont pas été évalués aux posologies de ritonavir supérieures à 100 mg deux fois/jour ; cependant, les concentrations du raltégravir sont susceptibles d'être diminuées lors de l'administration concomitante de ritonavir. nhibiteur de l'intégrase : raltégravi le raltégravi Date de Publication: Botswana:24-11-2014 Zimbabwe: 14-05-2015 Namibia: 05-02-2015 TIT HETERO LABS LIMITED Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad - 500 055, Telangana, Inde. cas unit partius etri attats. Les patients presentant une infection par le viri aut state evanice peuvent en et exposes a un insque actru à orevaiton est intigrecties et ut pancréatite (voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.7). La pancréatite (odi être envisagée en cas d'appartion de symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou d'anomalies des analyses biologiques (telles qu'une agrentation du taux de lipase ou d'amylase sérique) évocateurs d'une pancréatite et, patients présentant ces signes ou symptômes doivent être évalués et le traitement par le ritonavir doit êtrerrompu si un diagnostic de pancréatite est, posé, Autres agents Le ritonavir USP est une poudre blanche à blanchâtre. Il est facilement soluble dans le méthanol, le chlorure de méthylène, très légèrement soluble dans l'acétonitrile et quasiment insoluble dans l'eau. quasiment insoluble dans l'eau. Ritonavir comprimés, USP pour voie orale est disponible au dosage de 100 mg de ritonavir avec les excipients suivants : silice colloidale, copovidone, phosphate de calcium dibasique anhydre, stéaroyl fumarate de sodium et monolaurate de sorbitane. Les comprimés sont recouverts d'un film d'Opadry blanc contenant : silice colloidale anhydre, hydroxypropycleulluose, phypremileose, polyéthylène-quycol, polysorbate 80, falce d'droxyde de titane. 5.5. Réactions allergiques/hypersensibilité
Des réactions allergiques ont été décrites, notamment de syndrois et le Values de l'été principal de l'été décrites, notamment des cas d'urticaire, d'éruption cutanée dépère, de bronchospasme et d'ordeme de Quincke. Des cas d'anaphylaxie, et nécrolysé épidermique toxique (syndroine de Lyell) et de syndroine de Stevens-Johnson ont également été décrits. Interrompre le traitement en cas d'apparition de de ntonavir.
L'augmentation de la posologie et l'utilisation prolongée de la mépéridine avec le ritonavi ne sont pas recommandées en raison de l'augmentation des concentrations de son métabolite, la normépéridine qui possède une activité analgèsique et une activité au sur le consultation de la consultation de la commentation de la consultation de la consult la mépéridine/
la normépéridine
métabolite) PHARMACOLOGIE CLINIQUE 5.6 Allongement de l'espace PR Le ritonavir allonge l'espace PR chez certains patients. Des cas de bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré ont été signalés chez des patients dans le cadre de la pharmacovigilance. Le ritonavir est un médicament antiviral [voir Microbiologie (12.4)]. La pharmacocinétique du ritonavir a été étudiée chez des volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH (nombre de lymphocytes TCD₄ supérieur ou égal à 50 par µl). Voir le Tableau 6 pour les caractéristiques pharmacocinétiques du ritonavir. le cadre de la pharmacovigliance.
Ritonavir doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une cardiopathie congénitale sous-jacente, des troubles préexistants du système de conduction, une cardiopathie ischémique ou des cardiomyopathies, car ces patients peuvent être exposés à un risque accru de survenue de troubles de la conduction cardiaque.
L'impact sur l'espace PR de l'administration concomitante de ritonavir et d'autres médicaments allongeant l'espace PR (dont les inhibiteurs calciques, les bétabloquants, la digoxine et l'atazanavir) n'a pas été évalué. Par conséquent, l'administration concomitante de Ritonavir et de ces médicaments doit être entreprise avec précaution, en particulier si ces médicaments sont métabolisés par le CYP3A. Une surveillance clinique est recommandée (voir Interactions médicamenteuses (7) et Pharmacologie Les formulations de Ritonavir contiennent de l'alco susceptible de produire un effet antabuse lors Ritinavir est un médicament anti-VIH appelé inhibiteur de protesse. Le VIH est levis su provoque le sida (syndrome prisentant une inéction par le virus de l'immunodéficience acquiet).

Jilisé avec d'autres médicaments anti-VIH appelé inhibiteur de protesse. Le VIH est levis su pi provoque le sida (syndrome d'immunodéficience acquiet).

Jilisé avec d'autres médicaments anti-VIH, Ritinavir peut contribuer à diminuer la quantité de VIH présente dans le sang (appelé - charge virale -), Ricinavir peut également contribuer à augmenter le nombre de CDI (ymphocytes) peut améliorer le système munufaire. Il en résulte une diminuer la quantité et virus VIH et d'une le nombre de CDI (ymphocytes) peut améliorer le système munufaire. Il en résulte une diminuition du risque de décès ou de suvereure d'infections susceptibles d'apparaître lorsque le système immunitaire est affaibli (infections opportunistes). Chez les patients ayant eu du urtinavir lord ses étudies cliniques, le nombré de décès et de maladies définissant le sial à a diminue significativement ; cependant avant pourrait ne pas présenter ces effects exte tous les patients. Intonavir ne quelti pas l'infection par le VIH ou le sida et les patients peuvent continuer à présenter des maladies associées à l'infection par le VIH-1, telles que les infections opportunistes. Vous devez voir un sédecti régulièrement perfadir le trainment part Ritonavir. Absorption
La biodisponibilité absolue du ritonavir n'a pas été déterminée. Après une dose orale de 600 mg en solution buvable, les concentrations maximales de ritonavir ont été atteintes environ 2 heures et 4 heures après la prise, respectivement dans des conditions de jeûne et en présence d'aliments (514 kcal ; 9 % de lipides, 12 % de protéines La prudence est de mise et la surveillance d les antiarythmiques médecin régulièrement pendant le traitement par Ritionavir à la maine peuvenu commune à presenteu ues malaules associees à l'infection par le VIH-1, telles que les infections opportunistes. Vous devez éviter toute action susceptible de traismentre l'infection par le VIH-1.

Ne partagez pas les aguilles et autres instruments sevent aux infections.

Ne partagez pas vos objets personnels susceptibles d'être souillés par du sang ou des liquides organiques, tels que les brosses à dents ou les lames de rasoir N'ayez aucune rétation sexuelle de quelque nature que ce soft non protégée. Ayez toujours des relations sexuelles protégées par l'utilisation d'un préservatif en latex ou en polyuréthane pour diminuer le raspice de contact sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.

Oui ne doit pas prendre Ritionavir s' vous êtes allergique au ritionavir ou à l'un des composants contenus dans Ritionavir. Voir la liste complète des composants de Ritionavir à la fin de cette notice. Ne prenze pas Ritionavir si vous êtes allergique au ritionavir où à l'un des composants contenus dans Ritionavir. Voir la liste complète des composants de Ritionavir à la fin de cette notice. Riforavir comprimés n'est pas bioéquivalent à Ritonavir gélules. Dans des conditions de teneur lipidique modérée (857 kcal ; 31 % de lipides, 13 % de protéines, 56 % de glucides), lors de l'administration d'une dose unique de 100 mg de ritonavir sous forme de comprimé en comparaison à la gélule, l'ASC(0-∞) a atteint les critères d'équivalence mais la C_{max} myoyenne était augmentée de 26 % (intervalles de confiance à 92,8 % : 11 5 à 7 39 %).

Aucune information concernant la comparaison de Ritonavir comprimés et Ritonavir gélules dans les conditions de jeûne n'est disponible. 5.7 Troubles lipidiques Le traitement par le ritonavir seul ou associé au saquinavir a entraîné des augmentations importantes du taux de cholestérol total et des triglycérides [voir Effets indésirables (6.11)]. Les taux de triglycérides et de cholestérol doivent être mesurés avant l'instauration du traitement par le ritonavir, puis régulièrement pendant le traitement. Les troubles du métabolisme lipidique doivent être traités si nécessaire, en tenant compte des interactions médicamenteuses potentielles entre le ritonavir et les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (voir Contre-indications (4) et Interactions médicamenteuses (7)). les médicaments antinéoplasiques Les concentrations de ces médicaments peuvent êt Médicaments antinéoplasiques : dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine Les concentrations de ces medicaments peuvent e augmentées lors de l'ad-ministration concomitante ritonavir, entraînant un risque accru des événemei indésirables généralement associés à l'utilisation de c Effets des aliments sur l'absorption orale Effets des aliments sur l'absorption orale
Lorsque la solution buvable darit administrée en présence d'aliments, les concentrations maximales du ritonavir ont diminué de 23 % et l'ampleur de l'absorption a
diminué de 7 % par rapport aux conditions de jeûne. La dilution de la solution buvable, dans l'heure suivant l'administration avec 240 ml de lait chocolaté, Advera® ou
rensure®, n'a pas atléré significativement l'ampleur et la vitesse d'absorption du ritonavir. L'administration d'ou des unique de 600 mg en solution buvable en présence
d'aliments a entraîné des aires moyennes - écart-types sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) de 129 ± 39,3 mgoh par ml.
Un effet aliment a été observé pour Ritonavir comprimés. Les aliments ont diminué la biodisponibilité de Ritonavir comprimés lors de l'administration d'une dose unique
el 100 mg de ritonavir. Dans des conditions de haute teneur lipidique (90 Kcal ; 52 % de la C_{max} moyenne [intervalles de confiance à 90 % : 4 30 % à 4 15 %] et une diminution de 23 % de la C_{max} moyenne [intervalles de confiance à 90 % : 4 38 % à 4 13 %] et une diminution de 20 % de la C_{max} moyenne [intervalles de confiance à 90 % : 4 38 % à 4 9 %]) ont été observées par rapport aux conditions de leûne. Dans des conditions de leûne. La light en light en light en light en light en la light en la light en light en la light en light en light en la light en light en la light en light en la light en light en light en la light en la light en li 5.8 Diabète sucré/hyperglycémie Des cas de déclaration d'un diabète sucré, d'exacerbation d'un diabète sucré préexistant et d'hyperglycémie ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients infectés par le ViH traités par un inhibiteur de protéase. Chez certains patients, ces événements ont nécessité l'instauration d'un traitement par insuline, l'ajustement de leur dose d'insuline ou la prise d'hypoglycémians oraux. Une acidocétose diabétique a été obserdans cetains casa. L'hyperglycémie a parfois persisté chez les patients ayant arrêté le traitement par un inhibiteur de protéase. Ces événements ayant été notifiés volontairement au cours de la pratique clinique, aucune estimation de la fréquence ne peut être effectuée et aucun lien causal entre le traitement par inhibiteur de protéase et ces événements n'a été établi. ilfuzosine ((Iroxatnal); milodarone, Nexterone, Pacerone), flécainide (Tambocor), propaténone (Rythmol) ou quinidine (Nuedext, Quinaglute, Cardioquin, Quinidex et autres) orices de Micosaré est supérieure ou égale à 400 ng buses se la Fleueres; soit de la Cardioquine (Marchael et autres) orices de Micosaré est supérieure ou égale à 400 ng buses se la Fleueres; siapride (Propulsid). E. 45, Embest, Migranal), eppainnine (Caleron, Esgonari), méthyleregmétrine (Methergine); isapride (Propulsid). E. 45, Embest, Migranal), espainnine (Caleron, Esgonari), méthyleregmétrine (Methergine); isapride (Propulsid). El 45, Embest, Migranal), espainnine (Caleron, Esgonari), méthyleregmétrine (Methergine); isapride (Propulsid). Indipending (Methergine); isa de survenue d'effets indésirables hématologiques digestifs importants lors de l'administrati-concomitante de ritonavir et de vincristine ou vinblastir estimation de la requencie ne peut eve electuée et autom neu causa entre le dantement par minipieur de protesse et ces evenements na éce teulauri.

5.9. Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire a été décrit chez des patients infectés par le VIII reveant un traitement antirétroviral combiné comportant du ritonavir. Pendant la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients dont le système immunitaire est amélioré peuvent présenter une réponse inflammatoire aux infections indoientes ou opportunistes résiduelles (telles que les infections à Mycobacterium avium ou à cytomégalovirus, les pneumonies à Preumocystis provecti ou la tuberculosel, pouvant nécessiter des investigations plus poussées et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été décrites dans le cadre du syndrome inflammatoire de restauration immunitaire; copendant, le délai avant fleur survenue est plus variable et celles-ci-pleuvent se produire plusieurs mois après l'instauration inflammatoire de restauration immunitaire; copendant, le délai avant fleur survenue est plus variable et celles-ci-pleuvent se produire plusieurs mois après l'instauration pimozide (Orap): sulfdanfal (Revaltio®), uniquement lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ; métaznlam nar voie orale ou triazolam (Halcion). Des problèmes graves pervent surveint si vous ou votre enfant prenez l'un de ces médicaments avec Ritonavir.

Quelles sont les informations à donner à mon médectin avant de prendre Ritonavir ?

Avant de ces médicaments avec Ritonavir.

Avant de prendre Ritonavir ?

Vous avez des problèmes de cour ;

votre taux de glouces dans le cour ;

votre taux de glouces dans le cour ;

vous avez des problèmes de cour ;

votre taux de glouces dans le cour ;

vous dez ces problèmes de saignements ou êtes hémonhan ;

vous dez central nu descrite. Les cliniciens doivent être conscients du fait que si le traitement contenant le ritonavir doit être suspendu pendant une période prolongée, il convient d'envisager Cependant, le type de repas consommé n'a pas modifié la biodisponibilité de Ritonavir comprimés lors de la comparaison d'un repas à forte teneur lipidique à un repas l'instauration d'un traitement modifié ne contenant p d'inhibiteur du CYP3A ou de la P-gp afin de contrôlei charge virale de VIH-1. Biotransformation
Presque toute la radioactivité plasmatique après une dose orale unique de 600 mg de ¹⁴C-ritonavir en solution buvable (n = 5) correspondait au ritonavir sous forme inchangée. Chez l'homme, cinq métabolites du ritonavir ont été identifiés dans l'urine et les fêces. Le métabolite d'oxydation isopropythiazolé (M-2) représente le principal métabolite et possède une activité antivirale comparable à celle de la molécule mère ; cependant les concentrations de ce métabolite dans le plasma sont faibles. Les études in vitros ur des microsomes hépatiques bumains ont montré que le cytorome P450 3A (CYP3A) correspond à la principale isoforme impliquée dans le métabolisme du ritonavir, bien que le CYP2D6 participe également à la production de M-2. 5.10 Lipodystrophie tion des graisses corporelles a été observée chez des patients recevant un traitement antirétroviral, notamment sse rétrocervicale (bosse de bison), une diminution de la graisse périphérique et au niveau du visage, une augn nale et de la gra Intervaile entre deux administrations du nilotinio ou du dasatinib peur s'avérer nécessaire chez les patients nécessitant l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A tels que le ritionavir. Consulter les monographies du nilotinib et du dasatinib pour les instructions relatives à la posologie. cours alluler. Wallatier, gas a vives preter. Allionavir.

Vous ne devez per salidier si vous feber portuge de Vives ne devez per salidier si vous feber portuge du Vill-1 à votre bébé.

On ne sait pass il le ritionavir passe dans le alti maternel.

Bioutez avec voire médecin de la mellieur façon de nourrir votre bébé.

Discutez avec voire médecin de la mellieur façon de nourrir votre bébé.

Discutez avec voire médecin des mellieurs façon de nourrir votre bébé.

Discutez avec voire médecin des mellieurs façon de nourrir votre bébé.

Certains autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments de les compléments à base de plantes. La prise de Ritonavir certains autres médicaments que un traitien des interactions réciproques à l'origine d'effets indésirables graves. Ritonavir peut affecter le mode d'action d'autres médicaments et inversement, d'autres glasse autominale et les digrasse trober recie (uses de bison), une diminution de la grasse per interneue et au meet du visage, une augmentation du visage, seins et un faciles cushingolié. Le mécanisme d'action et les conséquences à long terme de ces événements ne sont pas connus actuellement. Aucun lien causal n'a été étabil.
5.11 Patients hémophiles Élimination Des cas d'augmentation des saignements, y compris des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été décrits chez des patients présentant une hémophille de type A ou B et traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, une supplémentation en facteur VIII a été administrée. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par les inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit. Aucun lien causai n'a été établi entre le traitement par inhibiteur de protéase a été poursuivi ou réintroduit. Aucun lien causai n'a été établi entre le traitement par inhibiteur de protéase a été poursuivi ou réintroduit. Aucun lien causai n'a été établi entre le traitement par inhibiteur de protéase a été poursuivi ou réintroduit. Aucun lien causai n'a été établi entre le traitement par inhibiteur de protéase a été poursuivi ou réintroduit. Aucun lien causai n'a été établi entre le traitement par inhibiteur de protéase a été poursuivi ou réintroduit. Aucun lien causai n'a été établi entre le traitement par inhibiteur de protéase a été pour suit de la moit de causain a characteur de des moits de la moit de causain a de établie entre le traitement par inhibiteur de protéase a été poursuivi ou réintroduit. Aucun lien causain a été détablie entre le traitement par inhibiteur de protéase a été pour suit de la moit de la Lors d'une flude menée chez cinq sujets recevant une dose de 600 mg de ¹⁴C-ritonavir en solution buvable, 11,3 ± 2,8 % de la dose étaient excrétés dans l'urine, 3,5 ± 1,8 % de la dose était excrétés sous forme de molécule mère inchangée. Lors de cette étude, 86,4 ± 2,9 % de la dose ont été excrétés dans les fèces, 33,8 ± 10,8 % de la dose étant excrétés sous forme de molécule mère inchangée. L'administration répétée a entraîné une accumulation de ritonavir inférieure à l'accumulation prévisible à partir d'une dose unique, possiblement en raison d'une augmentation de la clairance dépendante de la dose et du temps. corrains autres medicaments peut entrainer des interactions recipioques à l'origine d'entes indessirables graves. Historiavir peut airecter le mode d'action d'autres médicament du VII; au modicament utilisé dans le traitement du VII; un modicament utilisé dans le traitement (explaint es fegulation des naissances). Ritoriavir peut réduire l'efficacité des contraceptis à base d'estrogènes (régulation des naissances). Par par partie de l'explaint peut réduire l'efficacité des contraceptis à base d'estrogènes (régulation des naissances). Ritoriavir peut réduire l'efficacité des contraceptis à base d'estrogènes (régulation des naissances). Ritoriavir peut réduire l'efficacité des contraceptis à base d'estrogènes (régulation des naissances). Ritoriavir peut réduire l'efficacité des contraceptis à base d'estrogènes (régulation des naissances). Ritoriavir peut réduire l'efficacité des contraceptis à base d'estrogènes (régulation des précautions supplémentaires, comme l'utilisé dans les problèmes de ceur tel que le disciprima (flantibuse); un médicament utilisé dans les problèmes de ceur tel que le disciprima (flantibuse); un médicament utilisé dans le trouble parique or l'arrodène (flantibuse); des médicaments utilisés dans le trouble parique or l'arrodène (flantibuse); un médicament utilisé dans le trouble parique or l'arrodène (flantibuse); un médicament utilisé dans le trouble parique or l'arrodène (flantibuse); un médicament utilisé dans le trouble parique or l'arrodène (flantibuse); un médicament utilisé dans le discretion (flantibuse); un médicament utilisé dans le discretion (flantibuse); un médicament utilisé dans le discretion (flantibuse); un médicament utilisé dans les discretions (flantibuse); un médicament utilisé dans les maudes et voissements let que le d'arrodone, l'arrodone), l'arrodone (flantibuse); un médicament utilisé dans les maudes et voissements let que le d'arrodone, l'arrodone, l'arrodon événements.
5.12 Résistance/résistance croisée
Différents degrés de résistance croisée ont été observés parmi les inhibiteurs de protéase. La poursuite du traitement par le ritonavir à une posologie de 600 mg deux
Différents degrés de résistance croisée ont été observés parmi les inhibiteurs de protéase. La poursuite du traitement par le ritonavir à une posologie de 600 mg deux
Différents degrés de résistance croisée ont été observés parmi les inhibiteurs de protéase. La poursuite du traitement par le ritonavir à une posologie de 600 mg deux Anticoagulant : warfarine La surveillance fréquente de l'INR en début de traitemen ↓ la (R)-warfarine ↓↑ la (S)-warfarine fois/jour alors que la charge virale n'est plus indétectable peut augmente no reque de l'action de la charge de la charge virale n'est plus indétectables peut augmente no reque de l'action de l'action de l'action de la charge Éviter l'utilisation concomitante de rivaroxaban et de ritonavir. L'administration concomitante de ritonavir et de rivaroxaban devrait entraîner une augmentation de l'exposition au rivaroxaban, susceptible d'exposer à un risque accru de saignements. le rivaroxaban Valeurs (moyenne ± écart-type) Paramètre Les effets indésirables suivants sont décrits de facon plus détaillée dans d'autres rubriques de la monographie : Interactions médicamenteuses (voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)] Hépatotoxicité (voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)] Pancréatile (voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)] Réactions allergiques/hypersensibilité (voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.5)] 3-5 h Antiépileptiques : carbamazépine, clonazépam, éthosuximide Utiliser avec précaution. Une diminution de la dose de ces médicaments peut s'avérernécessaire lors de l'administration concomitante de ritonavir et il est ↑ les anticonvulsants 8,8 ± 3,2 l/h recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques de ces antiépileptiques, lorsqu'elle es disponible < 0,1 l/h Lors de l'administration concomitante de ritonavir et d'un autre inhibiteur de protéase, consulter la monographie complète du produit de cet inhibiteur de protéase, y compris les effets indésirables. Utiliser avec précaution. Une augmentation de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire lors de l'administration concomitante de ritonavir et une surveillancede la concentration thérapeutique de ces antiépileptiques est recommandée, lorsqu'elle est disponible. Expérience issue des études cliniques ntiépileptiques : divalproex les antiépileptiques e bosentan (Tracleer);
In médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C tel que le sindprévir (Dlysis);
In médicament utilisé en prévention du rejet de grefle, tel que la ciclosporine (Gengraf, Sandimmune, Neoral), le tacrolimus (Prograf), le sindimus (Rapamune);
In médicament inarcotique tel que la méthadone (Methadose, Dolophine Hydrochloride) ou le fentanyl (Abstral, Actiq, Fentora, Lazanda, Onsolis, Duragesic);
In médicament utilisé dans le traitement de la schopothine le diqua la rispérione (Risperdal) ou la tinindazine;
In médicament utilisé dans le traitement de la psychose tel que la quétajaine (Seroquel);
In médicament utilisé dans le traitement de la psychose tel que la quétajaine (Seroquel);
In médicament utilisé dans le traitement de la psychose tel que la quétajaine (Seroquel);
In médicament utilisé dans le traitement de la psychose tel que la quétajaine (Seroquel);
In médicament utilisé dans le traitement de la psychose tel que la quétajaine (Seroquel);
In médicament utilisé dans le traitement de la dysfonction dercelle ou de l'hypertension pulmonaire tel que l'avandii (Sendra);
In médicament utilisé dans le traitement de la dysfonction dercelle ou de l'hypertension pulmonaire tel que l'avandii (Sendra);
In médicament utilisé dans le traitement de la dysfonction dercelle ou de l'hypertension pulmonaire tel que l'avandii (Sendra);
In médicament utilisé dans le traitement de la dysfonction dercelle ou de l'hypertension pulmonaire tel que l'avandii (Sendra);
In médicament utilisé dans le traitement de la dysfonction dercelle ou de l'hypertension pulmonaire tel que l'avandii (Sendra);
In médicament utilisé dans le traitement de la dysfonction dercelle ou de l'hypertension pulmonaire tel que l'avandii (Sendra);
In médicament utilisé dans le traitement de la dysfonction dercelle ou de l'hypertension pulmonaire tel que l'avandii (Poute l'avandii ırcentage lié* 98 à 99 % Les études cliniques ayant été menées dans des conditions très variables, les taux des effets indésirables observés lors des études cliniques d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement aux taux observés lors des études cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique. SS = état d'équilibre ; patients recevant 600 mg de ritonavir toutes les 12 h. Nose unique de 600 mg de ritonavir. Effets indésirables chez les adultes * Essentiellement lié à la sérum-albumine humaine et à la glycoprotéine alpha-1 acide sur la plage de concentrations du ritonavir allant de 0,01 à 30 μg/ml. rions unicos autres de la sadorias. Tinnoculté du ritonavir seul et en association à d'autres médicaments antirétroviraux a été étudiée chez 1 755 patients adultes. Le Tableau 3 dresse la liste des effets idésirables survenus pendant le traitement (ayant un lien possible ou probable avec le médicament expérimental) chez au moins 1 % des patients adultes ayant reçu Une diminution de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire lors de l'administration concomitante de ritonavir. Antidépresseurs : néfazodone, inhibiteu sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : par ex., fluoxétine, paroxétine, tricycliques : amitriptyline, nortriptyline, indésirables survenus pendant le traitement (ayant le ritonavir lors des études de phase II/IV groupées les antidépresseurs Effets sur l'électrocardiogramme Entets sur l'electrocardiogramme.

L'espace OTCF a été évalué lors d'une étude croisée, randomisée, contrôlée contre placebo et médicament de référence (moxifloxacine 400 mg une fois/jour) chez 45 adultes sains, avec 10 mesures effectuées au cours d'une période de 12 heures au Jour 3. La différence moyenne maximale (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) appariée en fonction du temps de l'espace of CTCF, après correction en fonction de la valeur initiale, était de 5,5 (7,6) millisecondes (msec) entre le placebo et le rindovari à raison de 400 mg deux fois/jour a lors note 400 mg deux fois/jour a l'état d'équilibre.

élevée que celle observée avec 600 mg de ritonavir d'aus fois/jour à l'état d'équilibre. Les effets indésirables les plus fréquemment décrits chez les patients ayant reçu le ritonavir seul ou en association à d'autres médicaments antirétroviraux ont été des troubles digestifs (notamment diarriée, nausées, vomissements, douleurs abdominales [hautes et basses]), des troubles neurologiques (dont paresthésies becales), des éruplons cutanes et une fatigue/asthénie. Tableau 3. Effets indésirables survenus pendant le traitement (ayant un lien possible ou probable avec le médicament expérimental) chez au moins 1 % des patients adultes ayant reçu le ritonavir dans les études de phase II/IV groupées (N = 1 755) L'administration concomitante de bupropion et de ritonavi peut diminuer les concentrations plasmatiques di bupropion et de son métabolide actif hydroxyburpopion) Il convient de vérifier que la réponse clinique au bupropion est adéquate chez les patients recevant un traitemen concomitant par le ritonavir et le bupropion ↓ le bupropion
↓ le métabolite actif, Un allongement de l'espace PR a également été observé chez les sujets recevant le ritonavir au cours de la même étude au Jour 3. La différence moyenne maximale (intervalle de confiance à 95 %) de l'espace PR entre le placebo et le ritonavir à raison de 400 mg deux fois/jour, après correction en fonction de la valeur initiale, était (mervaire de cominaire à 35 %) de l'espace en entre le piaceur et le de 22 (25) mese (voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)]. Populations particulières Sexe, origine ethnique et âge Effets indésirables Affections oculaires Aucune différence des paramètres pharmacocinétiques liée à l'âge n'a été observée chez des patients adultes (âgés de 18 à 63 ans). La pharmacocinétique du ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients plus âgés. ntidépresseur : désipramine la désipramine Il est recommandé de réduire la posologie et de surveiller la concentration de la désipramine. Prenez Rinonavirau cours des repas. Veillez à ne pas être à court de Ritonavir. Renouvelez votre ordonnance de Ritonavir auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant la fin du stock. Si vous coulièiz une dose de Ritonavir, prenez la dose coulièé dès que possible, puis prenez la dose suivante à l'horaire habituel. Si lest presque l'heure de la prise suivante, attendez et prenez la dose suivante L'utilisation concomitante de trazodone et de ritonavi augmente les concentrations plasmatiques de la trazodone Des événements indésirables de type nausées, sensation vertigineuse, hypotension et syncope ont été observés suite à l'administration concomitante de trazodone et de a i noraire habituel. Ne doublez pas la dose suivante.

Si vous prenez trop de Ritonavir, appelez le centre antipoison local ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Quels sont les effets indéstrables éventuels de Ritonavir ? Une étude de la pharmacocinétique du ritonavir chez des femmes et hommes sains n'a mis en évidence aucune différence statistiquement significative de la pharmacocinétique du ritonavir. Aucune différence pharmacocinétique liée à l'origine ethnique n'a été identifiée. Affections gastro-intestinales la trazodon Douleurs abdominales (hautes et basse Population pédiatrique Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont été déterminés chez 37 patients infectés par le VIH, âgés de 2 à 14 ans et recevant des doses comprises entre Diarrhée y compris sévère avec trouble électro 1 192 67,9 250 mg/m² deux fois/jour det 400 mg/m² deux fois/jour dans l'Étude 310 du PACTG. Four fous les groupes de dose, la clairance orale du ritonavir à l'état d'équillbre (CLF/m²) était environ 1,5 à 1,7 fois plus rapide dans la population pédiatrique que chez les patients adultes. Les concentrations de ritonavir à l'état d'équillbre (CLF/m²) était environ 1,5 à 1,7 fois plus rapide dans la population pédiatrique que chez les patients adultes. Les concentrations de ritonavir obtenues après 350 mg à 400 mg/m² deux fois/jour dans la population pédiatrique agée de plus de 2 ans ont été comparables à celles obtenues chez des adultes recevant 600 mg (environ 330 Dyspepsie 201 11,5 ritonavir. Si la trazodone est utilisée avec un inhibiteur d CYP3A4 tel que le ritonavir, l'association doit être utilisée avec précaution et une dos plus faible de trazodone doit être envisagée. 400 mg/m² deux fois/jour dans la population pédiatrique âgée de plus de 2 ans ont été comparables à celles obtenues chez des adultes recevant 600 mg (environ 300 mg/m²) deux fois/jour Les résultats suivants ont été observés en ce qui concerne les concentrations de ritonaver après administration de 350 mg ou 450 mg/m² 300 mg/m² deux fois/jour chez des entants âgés de moins de 2 ans. Il n'a pas été mis en évidence d'expositions plus élevées au ritonavir avec la posologie de 450 mg/m² deux fois/jour privant de 100 mg deux fois/jour chez des entants âgés de moins de 2 ans. Il n'a pas été mis en évidence d'expositions plus élevées au ritonavir avec la posologie de 450 mg/m² deux fois/jour. Les concentrations résiduelles de tritonavir étaient quelque printérieures à celles obtenues chaz les adultes recevant 600 mg deux fois/jour. L'aige sous la courbe de concentration plasmatique du ritonavir en fonction du temps et les concentrations résiduelles obtenues après l'administration de 350 mg ou 450 mg/m² deux fois/jour chez des enfants âgés de moins de 2 ans étaient respectivement 16 % et 60 % environ inférieures à celles obtenues chez les adultes recevant 600 mg deux fois/jour chez des enfants âgés de moins de 2 ans étaient respectivement 16 % et 60 % environ inférieures à celles obtenues chez les adultes recevant 600 mg deux fois/jour chez des enfants âgés de moins de 2 ans étaient respectivement 16 % et 60 % environ inférieures à celles obtenues chez les oemangeaisons.

nflement du pancréas (pancréatite). Ritonavir peut être à l'origine de graves problèmes du pancréas, susceptibles d'entraîner un décès. Appelez immédial
nes ou symptômes suivants de cancréatite : Reflux gastro-æsophagien (RGO) 1,1 Antiémétiques : dronabinol le dronabinol Une diminution de la dose de dronabinol peut s'avérer nécessaire lors de l'administration concomitante de 31,9 Vomissement 559 Les fortes doses de kétoconazole ou d'itraconazole (> 200 mg/jour) ne sont pas recommandées. L'administration Antifongiques : kétoconazole Troubles généraux et anomalies au site d'administration Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux ; cependant, dans la mesure où la clairance rénale est négligeable, aucune diminution de la clairance totale de l'organisme n'est attendue chez ces patients. concomitante de voriconazole et de ritonavir à des doses de 400 mg toutes les 12 heures ou supérieures est contre-indiquée. L'administration concomitante de voriconazole Fatigue, notamment asthénie sensation vertigineuse ou syncope, gorge serrée ou voix rauque, cœur battant rapidement ou bondissant dans la poitrine (tachycardie), Élévation de la bilirubinémie (avec ict et de 100 mg de ritonavir doit être évitée, sauf si l'évaluati du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisati Insuffisance hépatique Insuffisance hépatique
Les concentrations du ritonavir à l'état d'équilibre, normalisées en fonction de la dose, chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (400 mg deux fois/jour, n = 6) étaient comparables à celles obtenues chez les patients témoins ayant reçu 500 mg deux fois/jour. Les expositions du ritonavir à l'état d'équilibre, normalisées en fonction de la dose, chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (400 mg deux fois/jour, n = 6) étaient inférieurse de 40 % environ à celles obtenues chez les patients présentant une fonction hépatique normale (500 mg deux fois/jour, n = 6). La liaison aux protéines du ritonavir n'était pas alférée da façon statistiquement significative par une insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucun ajustement de la re- en s'et recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucun ajustement de la chier en s'et recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Des des la compartie de legère ou modérée. Que modérée de la compartie de legère ou modérée. Que modérée de la compartie par les présentant une insuffisance hépatique modérée et doivent surveiller étroitement la réponse du patient. Le ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. 25 1,4 gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, douleurs musculaires ou articulaires, 153 8,7 ampoules ou lésions de la peau,
Mésions ou lésions de la peau,
Mésions ou lúcites de la bouche.
Técions ou lúcites de la bouche.
Toubles de l'activité électrique du œur, appelés allongement de l'espace PR. L'allongement de l'espace PR peut être à l'origine de battements irréguliers du œur. Appelez immédiatement votre Affections du système immunitaire Médicaments contre la goutte la colchicine Chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, la colchicine ne doit pas être associée au ritonavir colchicine ne doit pas être associée au ritonavir. Administration concomitante de colchicine chez les patients Sous ritonavir dans le traitement des crises de qoutte : une dose de 0.6 mg (1 compriné), puis 0.3 mg (demi-comprimé) 1 heure plus tard. La dose ne peut être renouvelée avant trois jours. Administration concomitante de colchicine chez les patients Sous ritonavir dans la prophylaxie des crises de goutte : si la posologie d'origine de la colchicine était de 0.6 mg deux fois par jour, elle doit être diminuée à 0.3 mg un fois par jour. 114 Hypersensibilité, notamment urticaire et redème du visage 8.2 alsaise ou syncope,
battements de cœur anomaux.
Elévation des laux du cholestérol total et des triglycérides. Le traitement par Ritonavir peut augmenter les taux sanguins du cholestérol et des triglycérides. Votre médecin doit faire pratiquer des analyses de sang avant le début du traitement par Ritonavir, puis régulièrement pour vérifier si votre taux de cholestérol ou de triglycérides a augmenté.
Diabète et hyperglycémie (laux élevé de sucre dans le sang). Chez certaines personnes prenant des imbitieurs de protéase, tels que Ritonavir, un diabète peut se déclarer ou s'aggraver ou une hyperglycémie peut survein. Informaz votre médecins i vous remarquez une soil plus internes ou le besoin jour féquent d'urier pendant le traitement par Ritonavir.

Des modifications du système immunitaire (syndrome inflammatiore de restauration immunitaire) peuvent surveini forsque vous commence à prendre des médicaments anti-VHI.

Des modifications du système immunitaire pendre votre médicament anti-VHI.

Authoritation de la company de la control de la c oubles du métabolisme et de la nutrition 6,3 110 Œdème et ædème périphérique Interactions médicamenteuses 1.4 tions (4), Mises en garde et précautions d'emploi (5.1) et Interactions médicai Le Tableau 7 et le Tableau 8 résument les effets sur l'ASC et la C_{max} avec des intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) de l'administration concomitante du ritonavir et d'un certain nombre de médicaments. Pour les informations concernant les recommandations cliniques, voir le Tableau 5 dans Interactions médicamenteuses (7). Hypertriglycéridémie rois par jour. si la posologie d'origine de la colchicine était de 0,6 m, une fois par jour, elle doit être diminuée à 0,3 mg un jou sur deux. 2,9 Tableau 7. Interactions médicamenteuses - paramètres pharmacocinétiques du ritonavir en présence du médicament co-administré Affections musculo-squelettiques et systémique sur deux. Administration concomitante de colchicine chez les patients sous rîtonavir dans le traîtement de la fièvre mediterranéenne familiale (FMF): a dose quotidinenne maximale est de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg deux fois par jour). Arthralgies et dorsalgies* Médicament Dose de médicament co-administré (mg) Dose de ritonavir (mg) N ASC % (IC à 95 %) C_{max} (IC à 95 %) C_{min} (IC à 95 %) Myopathie, élévation de la créatine ph 3,8 500 toutes les 12 h, 4 200 toutes les 8 h, 4 i 12 % (2, 23 %) ↑ 15 % (2, 28 %) 156 8,9 ↑ 14 % (-3, 36 %) regular octable, eruption cotable, eruption erup fections du système nerve Chez les patients insuffisants rénaux, les ajustements suivants de la posologie doivent être envisagés Chez les patients dont la CLGR est comprise entre 30 e 60 m/min, la dose de clarithromycine doit être diminué de 50 %.

Chez les patients dont la CLGR est inférieure à 30 m/min la dose de clarithromycine doit être diminué de 75 % nti-infectieux : clarithromycin 200 toutes les 12 h, 4 j 600 toutes les 12 h, 4 j \leftrightarrow \leftrightarrow 15,6 \leftrightarrow 16,2 dose unique de 400 14 % (0, 26 %) Dysgueusie* conazole 200 toutes les 6 h, 4 j ↑ 12 % (5, 20 %) ↑ 15 % (7, 22 %) iour 1 : 200/iour. 4 i ment dols-je conserver Ritonavir comprimés 2
Conservez Ritonavir comprimés dans le température ne dépassant pas 30°C.
Conservez Ritonavir comprimés dans le conditionnement d'origine qui vous a été remis par votre pharmacien.
L'exposition de Ritonavir comprimés dans de foirst baux d'inmidien et debros du flacon d'origine pendant plus de 2 semaines n'est pas recommandée.
L'exposition de Ritonavir comprimés da de foirst baux d'inmidien et debros du flacon d'origine pendant plus de 2 semaines n'est pas recommandée. Paresthésies (dont paresthésies buccales 889 50,7 30 toutes les 12 h, 8 j 600 en dose unique, 1 ↑ 19 % (7, 34 %) la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 % Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les médicaments sont parlois prescrits à des fins autres que celles mentionnées dans une notice. N'utilisez pas ce médicament pour soigner une maladie pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes.
Cette notice résume les informations es plus importantes concernant Ritonavir. Si vous souhaitez plus d'informations, parlez-en à votre médecin. Vous pouvez demander à votre médecin ou votre pharmacien les informations une mit été rédigées à infention des professionnels de santé.
Substance active : ritonavir Uniforavir comprimés ?
Substance active : ritonavir Uniforavir comprimés ? Syncope* 58 3,3 Affections psychiatriques
Confusion mentale toconazole 200/jour, 7 j 500 toutes les 12 h, 10 j ↑ 18 % (-3, 52 %) ↑ 10 % (-11, 36 %) Antimycobactériens : bédaquiline ↑ la bédaquiline La bédaquiline ne doit être associée au ritonavir que si le bénéfice de l'administration concomitante l'emporte sur Troubles de l'attention 44 2,5 600 ou 300/jour, 10 j 500 toutes les 12 h, 20 j ↑ 35 % (7, 55 %) ↑ 49 % (-14, 91 %) 1 25 % (-5, 46 %)

400 toutes les 12 h.

200 toutes les 8 h, 4 j

Dose de médicament administré (mg)

dose unique de 1

1 j ; puis 200 toutes les 12 h, 8 j

iconazole

400 toutes les 12 h, 9 j

Dose de Ritonavir (mg)

500 toutes les 12 h, 10 j

N ASC % (IC à 95 %)

(IC à 95 %)

Une diminution des trois-quarts au moins de la dose usuelle de rifabutine de 300 mg/jour est recommandée

soit une dose de 150 mg un jour sur deux ou trois fo ar semaine). Une réduction plus importante de la dos

Peut entraîner une baisse de la réponse virologique. D'autres agents antimicrobiens tels que la rifabutine doivent être

anvisagés (voir les recommandations concernant la diminution de la dose dans *Antimycobactérien : rifabutine*).

La signification clinique n'est pas connue ; cependant, une augmentation de la dose d'atovaquone peut s'avérer nécessaire.

↓ le ritonavir

↓ l'atovaquone

Affections du rein et des voies urinaires

Affections de la peau et du tissu sous-cu

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Éruption cutanée (notamment érythémateuse et maculopapuleuse)

Miction accrue*

4,2

13,2

Antiparasitaire : atovaquone

21,7

214 12,2

475

lédicament o-administré	Dose de médicament administré (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	N	ASC % (IC à 95 %)	C _{max} (IC à 95 %)	C _{min} (IC à 95 %)
vanafil	dose unique de 50	600 toutes les 12 h	14 ⁶	↑ 13 fois	↑ 2,4 fois	ND
arithromycine	500 toutes les 12 h, 4 j	200 toutes les 8 h, 4 j	22	↑ 77 % (56, 103 %)	↑ 31 % (15, 51 %)	↑ 2,8 fois (2,4 à 3,3 fois)
étabolite de la 14- 1 clarithromycine				↓ 100%	↓ 99%	↓ 100%
sipramine	dose unique de 100	500 toutes les 12 h, 12 j	14	↓ 145 % (103, 211 %)	↓ 22 % (12, 35 %)	ND
tabolite de la H désipramine				↓ 15 % (3, 26 %)	↓ 67 % (62, 72 %)	ND
danosine	200 toutes les 12 h, 4 j	600 toutes les 12 h, 4 j	12	↓ 13 % (0, 23 %)	↓ 16 % (5, 26 %)	↔
ninylestradiol	dose unique de 50 µg	500 toutes les 12 h, 16 j	23	↓ 40 % (31, 49 %)	↓ 32 % (24, 39 %)	ND
opionate de ticasone en Ivérisation sale aqueuse	200 μg 1 fois/jour, 7 j	100 mg toutes les 12 h 7 j	18	↑ environ 350 fois ⁵	↑ environ 25 fois ⁵	
dinavir ¹ ur 14	400 toutes les 12 h, 15 j	400 toutes les 12 h, 15 j	10	↑6 % (-14, 29 %)	↓ 51 % (40, 61 %)	↑ 4 fois (2,8 à 6,8 fois)
ur 15				↓ 7 % (-22, 28 %)	↓ 62 % (52, 70 %)	↑ 4 fois (2,5 à 6,5 fois)
toconazole	200/jour, 7 j	500 toutes les 12 h, 10 j	12	↑ 3,4 fois (2,8 à 4,3 fois)	↑ 55 % (40, 72 %)	ND
épéridine ormépéridine,	dose unique orale de 50	500 toutes les 12 h, 10 j	8	↓62 % (59, 65 %)	↓ 59 % (42, 72 %)	ND
étabolite				↑ 47 % (-24, 345 %)	↑ 87 % (42, 147 %)	ND
ethadone ²	dose unique de 5	500 toutes les 12 h, 15 j	11	↓ 36 % (16, 52 %)	↓ 38 % (28, 46 %)	ND
Itégravir	dose unique de 400	100 toutes les 12 h, 16 j	10	↓ 16 % (-30, 1 %)	↓ 24 % (-45, 4 %)	↓ 1 % (-30, 40 %)
varoxaban	dose unique de 10 (jours 0 et 7)	600 toutes les 12 h (jours 2 à 7)	12	↓ 150 % (130, 170 %) ⁷	↓ 60 % (40, 70 %) ⁷	ND
abutine -O-désacétyl étabolite de la	150/jour, 16 j	500 toutes les 12 h, 10 j	5,	↑ 4 fois (2,8 à 6,1 fois)	↑ 2,5 fois (1,9 à 3,4 fois)	↑ 6 fois (3,5 à 18,3 fois)
abutine			11*	↑ 38 fois (28 à 56 fois)	↑ 16 fois (13 à 20 fois)	↑ 181 fois (ND)
dénafil	dose unique de 100	500 2 fois/jour, 8 j	28	↑ 11 fois	↑ 4 fois	ND
néprévir	200 mg 1 fois/jour, 7 j	100 mg 2 fois/jour, 15 j	12	↑ 618 % (463 %, 815 %) ⁸	↑370 % (284 %, 476 %) ⁸	1 335 % (929 %,1 901 %) ⁸
Ifaméthoxazole ³	dose unique de 800	500 toutes les 12 h, 12 j	15	↓ 20 % (16, 23 %)	↔	ND
dalafil	dose unique de 20 mg	200 mg toutes les 12 h		↓ 124	↔	ND
éophylline	3 mg/kg toutes les 8 h, 15 j	500 toutes les 12 h, 10 j	13 11*	↓ 43 % (42, 45 %)	↓ 32 % (29, 34 %)	↓ 57 % (55, 59 %)
zodone	dose unique de 50 mg	200 mg toutes les 12 h, 4 doses	10	↑ 2,4 fois	↑ 34%)	
méthoprime ³	dose unique de 160	500 toutes les 12 h, 12 j	15	1 20 % (3, 43 %)	↔	ND
rdénafil	5 mg	600 toutes les 12 h		↑ 49 fois	↑ 13%)	ND
riconazole	400 toutes les 12 h, 1 j; puis 200 toutes les 12 h, 8 j	400 toutes les 12 h, 9 j		↓ 82 fois	↓ 66 fois	
	400 toutes les 12 h, 1 j ; puis 200 toutes les 12 h, 8 j	100 toutes les 12 h, 9 j		↓ 39 fois	↓ 24 fois	
arfarine)-warfarine	dose unique de 5	400 toutes les 12 h, 12 j	12	↑9 % (-17, 44 %) ⁴	↑ 9 % (-16, 2 %)4	ND
-warfarine				↓ 33 % (-38, -27 %) ⁴	↔	
dovudine	200 toutes les 8 h, 4 j	300 toutes les 6 h, 4 j	9	↓ 25 % (15, 34 %)	↓ 27 % (4, 45 %)	ND
été évalués par rap Les effets ont Le sulfaméthoxaz L'IC à 90 % est pr	port à une posologie d'indinavir été évalués par compara ole et le triméthoprime ont été p ésenté pour les ratios d'ASC et de	on concomitante pendant 15 jours ; le comportant 9 % de lipides (236 kcal) comportant 32 % de lipides (815 kca de 800 mg toutes les 8 h dans des co disson normalisée en fonction ris sous forme de comprimé combi com	nditions de la né uniqu -warfarii	dejeûne. dose à une dose e. ne.	unique de 20 mg	de méthadone.

Mutagenèse

Cependant, le ritonavir ne s'est pas avéré mutagène ou clastogène dans une batterie de tests in vitro et in vivo, comportant le test d'Ames de mutation réverse sur des bactéries réalisé avec S. typhimurium et E. coli, le test de lymphome de souris, le test du micronoyau de souris et les tests d'aberrations chromosomiques dans les lymphomes de les lymphomes de les tests d'aberrations chromosomiques dans les lymphomes de les lymphomes de l'acceptant de l'ac e ritinavir n'a pas entraîné d'effets sur la fertilité des rats à des expositions au médicament correspondant à environ 40 % (mâles) et 60 % (femelles) de celle obtenue la dose thérapeutique proposée. Il n'a pas été possible de tester des posologies plus fortes en raíson de la toxicité hépatique.

ÉTUDES CLINIQUES

A Ritonavir ne guérit pas l'infection par le VIH-1 et les patients peuvent continuer à présenter des maladies associées à l'infection par le VIH-1, telles que les infections opportunistes. Les patients doivent voir un médecin régulièrement pendant le traitement par Ritonavir. Ne pas partager les objets personnels susceptibles d'être souillés par du sang ou des liquides organiques, tels que les brosses à dents ou les lames de rasoi N'avoir aucune relation sexuelle de quelque nature que ce soit non protégée.

Avoir des relations sexuelles toujours protégées par l'utilisation d'un préservatif en latex ou en polyuréthane pour diminuer le risque de contact sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.

Ritonavir peut interagir avec certains médicaments ; par conséquent, il convient de conseiller aux patients d'indiquer à leur médecin s'ils utilisent tout autre médicament sur ordonnance, en vente libre ou des médicaments à base de plantes, en particulier ceux qui contiennent du millepertuis. S'ils prennent des contraceptifs hormonaux estrogéniques, des moyens de contraception supplémentaires ou différents doivent être utilisés pendant le traitement par Ritonavir. Indésirables éventuels

Des affections Montager de la contraception supplémentaires ou différents doivent être utilisés pendant le traitement par Ritonavir.

ieuessaire. Un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire a été décrit chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral combiné incluan ... udystrophie peut survenir chez les patients recevant un traitement antirétroviral ; la cause et les effets à long terme de ces altérations sur la santé ne sont

un médicament utilisé dans le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hypertension pulmonaire tel que l'avanatil (Stendra), le sidénatil (Viagra, Revatio), le vardénatil (Levitra, Staxyn), le tadalatil (Cialis, midazolam injectable; midazolam injectable; midazolam injectable; midazolam injectable; midazolam injectable; midazolam injectable; e midazoulmi injectable:
methamphicalme (proprior);
methamphicalme (proprio

ment dobs-je prendre Ritionavir ?
Prence Ritionavir en respectant scrupuleusement la prescription de votre médecin.
Vous devez voir un médecin régulairement pendant le traitement par Ritionavir. Ne modifiez pas votre dose de Ritionavir et n'arrêtez pas votre traitement sans en parler au préalable avec votre médecin.
Si votre enfant. Informez le médecin des variations de poids de votre enfant. Votre enfant doit
Si votre enfant prend Ritionavir, son médecin décidera de la dose adaptée en fonction de la talle et du poids de votre enfant. Informez le médecin des variations de poids de votre enfant. Votre enfant doit The Ritionary accuments, your impression processes are not a nose adaptive on fronting de la dise of du poids de votre enfant. Informez le médecin des variations de poids de votre enfants of the research of

vonissements.

Versieren de gereite grudgung zi zubdonnen).

Recht de gereite grudgung zi zubdonnen).

Recht de gereite Purisse, gest auchsteine allergiques peuvent devenir graves et nécessiter un traitement en milieu hospitalier. Vous devez appeter immédiatement votre médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée. Arrêtez de prendre Ritonavir et consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants de réaction allergique importante :

pour sue remonce a cummenter à utter contre les mections qui étaient cachées dans l'organisme dépuis longlemps. Appelez immédiatement votre médicains ut souvez appearaire de noiveaux symptiones après avoir commencé à prendre votre médicains ut souvez appearaire de noiveaux symptiones après avoir commencé à prendre votre médicains ut se comment anti-VIII. Les soltement anti-VIII. Meditains des graisses du cony. Ces modifications peuvent se produire chez les patients prenant un traitement antirétroviral. Elles peuvent inclure une augmentation des graisses dans le haut du dos les difficaires de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations sur le santé ne sont pas comment de cas altérations de la comment de cas altérations de saignements avec les inhibiteurs de protéase, dont Ritonavir distribé, des traites pas fréquents de Ritonavir comprenent distribé, de la comment de Ritonavir comprenent distribé.

Substances factives:

Silica colloidale, copovidone, phosphate de calcium dibasique anhydre, stéracyl de fumarate sodique et monolaurate de sorbitane. Les comprimés sont recouverts d'un film d'Opadry blanc contenant : silice colloidale anhydre, hydroxypropylicellulose, hypromellose, polyethylène-glycol, polysorbate 80, talc et dioxyde de titane.

Cette notice a été approuvée par la Food and Drug Administration américaine. Fabriqué par :

HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeed
Hyderabad - 500 055, Telang

(IC à 95 %) sées de leurs dépositaires respectifs et non des marques déposées de Hetero Labs Limited. Les fabricants de ces marques ne sont pas affiliés :