RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Norvir 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de ritonavir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc ovale gravé avec la mention « NK » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le ritonavir est indiqué comme potentialisateur pharmacocinétique d'inhibiteurs de protéase co-administrés dans le cadre du traitement par association d'antirétroviraux de patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) (adultes et enfants de 2 ans et plus) (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le ritonavir doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Norvir comprimé pelliculé est administré par voie orale et doit être pris au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

Norvir comprimé pelliculé doit être avalé en entier sans être ni mâché, ni coupé, ni broyé.

Posologie

Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéase, le RCP de l'autre inhibiteur de protéase doit être consulté.
L'utilisation des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 suivants avec le ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique a été approuvée aux doses mentionnées ci-dessous.

Adultes
Atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour.
Fosamprénavir 700 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.
Lopinavir associé à ritonavir (lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg ou 800 mg/200 mg.
Tipranavir 500 mg deux fois par jour avec ritonavir 200 mg deux fois par jour. Tipranavir avec ritonavir ne doit pas être utilisé chez les patients naïfs de traitement.
Darunavir 600 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour chez les patients pré-traités avec des ARV. Darunavir 800 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour peut être utilisé chez certains patients pré-traités avec des ARV. Se reporter au RCP du darunavir pour plus d'informations sur l'utilisation en une fois par jour chez les patients pré-traités avec des ARV.
Darunavir 800 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour chez les patients naïfs d'ARV.

Enfants et adolescents
Le ritonavir est recommandé chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. Pour des recommandations posologiques complémentaires, se reporter au RCP des autres inhibiteurs de protéase approuvés pour une co-administration avec le ritonavir.

Populations particulières

Sujets âgés
Les données pharmacocinétiques ont montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Le ritonavir étant métabolisé essentiellement par le foie, il doit être utilisé avec prudence comme potentialisateur pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale, en fonction de l'inhibiteur de protéase avec lequel il est co-administré. Cependant, comme la clairance rénale du ritonavir est négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale du ritonavir chez les patients insuffisants rénaux est improbable.

Insuffisance hépatique
Le ritonavir ne doit pas être administré comme potentialisateur pharmacocinétique chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée (voir rubrique 4.3). En l'absence d'études pharmacocinétiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère stable (classe C de Child-Pugh) sans décompensation, il est recommandé d'être prudent lorsque le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique, du fait de la possible augmentation des concentrations de l'inhibiteur de protéase co-administré. Les recommandations spécifiques pour l'utilisation du ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique chez les patients avec une insuffisance hépatique dépendent de l'inhibiteur de protéase avec lequel il est co-administré. Se reporter au RCP de l'inhibiteur de protéase co-administré pour des informations spécifiques relatives à la posologie chez cette population de patients.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Norvir chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le ritonavir ne doit pas être administré chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée.

Les études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le ritonavir est un puissant inhibiteur des biotransformations médiées par les isoformes CYP3A et CYP2D6 du cytochrome P450. L'effet modulateur enzymatique du ritonavir peut être dépendant de la dose (voir rubrique 5.1). Les médicaments ci-dessous sont contre-indiqués avec le ritonavir et, sauf mention contraire, la contre-indication est due au potentiel du ritonavir à inhiber le métabolisme du médicament co-administré, entraînant une exposition accrue à ce dernier et un risque d'effets indésirables cliniquement significatifs :

Classe pharmacologique	Médicaments dans la classe	Motif

Augmentation ou diminution des concentrations du médicament co-administré		
Antagoniste des récepteurs α_1-adrénergiques	Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension sévère (voir rubrique 4.5).
Analgésiques	Péthidine, propoxyphène	Augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine et propoxyphène et, par conséquent, augmentation du risque de dépression respiratoire grave ou d'anomalies hématologiques, ou d'autres effets indésirables graves dus à ces produits.
Anti-angineux	Ranolazine	Augmentation des concentrations plasmatiques de ranolazine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).
Anticancéreux	Nératinib	Augmentation des concentrations plasmatiques de nératinib pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital incluant une hépatotoxicité (voir rubrique 4.5).
	Vénétoclax	Augmentation des concentrations plasmatiques de vénétoclax. Augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale à l'initiation du traitement et pendant la phase de titration de dose (voir rubrique 4.5).
Antiarythmiques	Amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine et, par conséquent, augmentation du risque d'arythmies ou d'autres effets indésirables graves dus à ces produits.
Antibiotique	Acide fusidique	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir.
Antihistaminiques	Astémizole, terfénadine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfénadine et, par conséquent, augmentation du risque d'arythmies graves dues à ces produits.
Antigoutteux	Colchicine	Possibilité de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital chez les patients insuffisants rénaux et/ou insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 and 4.5).
Antipsychotiques/ Neuroleptiques	Lurasidone	Augmentation des concentrations plasmatiques de lurasidone pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).
	Clozapine, pimozide	Augmentation des concentrations plasmatiques de la clozapine et du pimozide et, par conséquent, augmentation du risque d'anomalies hématologiques graves ou d'autres effets indésirables graves dus à ces produits.
	Quétiapine	Augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine pouvant entraîner un coma. L'administration concomitante avec la quétiapine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
Dérivés de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle entraînant un ergotisme aigu, notamment vasospasme et accident ischémique.
Stimulants de la motilité digestive	Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques du cisapride et, par conséquent, augmentation du risque d'arythmies graves dues à ce produit.
Agents modifiant les lipides		
Inhibiteurs de la HMG- Co-A réductase	Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine, majorant le risque de myopathies, notamment de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).
Inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMT)	Lomitapide	Augmentation des concentrations plasmatiques de lomitapide (voir rubrique 4.5).
Inhibiteurs de la PDE5	Avanafil	Augmentation des concentrations plasmatiques d'avanafil (voir rubriques 4.4 et 4.5).

	Sildénafil	Contre-indiqué quand il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) uniquement. Augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil et, par conséquent, augmentation du risque d'effets indésirables liés au sildénafil (notamment hypotension et syncope). Voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5 pour l'administration concomitante de sildénafil chez les patients présentant des troubles de l'érection.
	Vardénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques de vardénafil (voir rubriques 4.4 et 4.5).
Sédatifs/Hypnotiques	Clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam administré par voie orale et triazolam	Augmentation des concentrations plasmatiques de clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam administré par voie orale et triazolam, majorant le risque de sédation extrême et de dépression respiratoire dû à ces produits. (Pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5).
Diminution des concentrations plasmatiques du ritonavir		
Préparation à base de plantes	Millepertuis	Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum)*, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité clinique du ritonavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéase. Il est nécessaire de tenir compte des mises en garde spéciales et précautions particulières de l'inhibiteur de protéase co-administré et donc de consulter le RCP de l'inhibiteur de protéase concerné.

Le ritonavir ne guérit pas de l'infection par le VIH-1 ou du SIDA. Les patients recevant du ritonavir ou un autre traitement antirétroviral peuvent encore développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH-1. Les patients doivent donc rester sous observation clinique étroite par des médecins expérimentés dans la prise en charge de patients atteints de maladies associées au VIH.

Patients atteints de maladies coexistantes

Patients présentant des diarrhées chroniques ou un syndrome de malabsorption
Une surveillance accrue est recommandée en cas de diarrhée. La fréquence relativement élevée des diarrhées survenant au cours du traitement par ritonavir peut compromettre l'absorption et l'efficacité du ritonavir ou d'autres médicaments associés (du fait de la diminution de l'observance du patient au traitement). Des vomissements sérieux et persistants et/ou des diarrhées associés à l'utilisation du ritonavir pourraient avoir un retentissement sur la fonction rénale. Il est conseillé de contrôler la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux.

Hémophilie
Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le reprendre s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent, par conséquent, être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements.

Poids corporel et paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Pancréatite
La pancréatite doit être envisagée si les symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies biologiques (telles qu'une augmentation de l'amylase ou de la lipase sérique) évocateurs de pancréatite surviennent. Un patient qui présente ces signes ou symptômes doit être évalué et le traitement par Norvir doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite est posé (voir rubrique 4.8).

Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont aussi été rapportées dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement.

Maladie hépatique
Le ritonavir ne doit pas être administré aux patients ayant une maladie hépatique décompensée (voir rubrique 4.2). Les patients présentant une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux sont exposés à un risque accru d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement fatals. En cas de traitement antiviral concomitant pour une hépatite B ou C, se reporter au RCP des médicaments concernés.

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant y compris une hépatite chronique active ont une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique lors d'association de traitements antirétroviraux et doivent être surveillés selon la prise en charge habituelle. Si la maladie hépatique s'aggrave chez de tels patients, il faut envisager d'interrompre ou de suspendre le traitement.

Maladie rénale
La clairance rénale du ritonavir étant négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients insuffisants rénaux est improbable (voir aussi rubrique 4.2).

Des cas d'insuffisance rénale, d'altération de la fonction rénale, d'élévation de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (incluant un syndrome de Fanconi) ont été rapportés avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) en pratique clinique (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose
L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Allongement de l'intervalle PR
Le ritonavir a causé un léger allongement asymptomatique de l'intervalle PR chez certains sujets adultes sains. De rares cas de bloc auriculo-ventriculaire de 2ème ou 3ème degré ont été observés, pendant le traitement par le ritonavir, chez des patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des anomalies préexistantes du système de conduction ou chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR (vérapamil ou atazanavir par exemple). Le ritonavir doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.1).

Interactions avec d'autres médicaments

Inhibiteurs de la protéase du VIH co-administrés avec le ritonavir

Les profils d'interaction des inhibiteurs de la protéase du VIH, administrés en association avec le ritonavir à faible dose, dépendent de l'inhibiteur de protéase spécifique co-administré.

Se reporter à la rubrique 4.5 pour une description des mécanismes connus et potentiels qui contribuent au profil d'interactions des inhibiteurs de la protéase. Consulter également le RCP de l'inhibiteur de la protéase dont la pharmacocinétique est amplifiée par le ritonavir.

Tipranavir
La co-administration de tipranavir et de ritonavir à la dose de 200 mg a été associée à des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique, dont certains ont été fatals. Une vigilance particulière est recommandée chez les patients présentant une co-infection chronique par l'hépatite B ou C en raison du risque accru d'hépatotoxicité.

Les doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne doivent pas être utilisées, car cela pourrait modifier le profil d'efficacité de l'association.

Fosamprénavir
La co-administration de fosamprénavir et de ritonavir à des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour n'a pas été évaluée cliniquement. L'utilisation de doses plus élevées de ritonavir pourrait modifier le profil de sécurité de l'association, elle n'est donc pas recommandée.

Atazanavir
La co-administration d'atazanavir et de ritonavir à des doses supérieures à 100 mg une fois par jour n'a pas été évaluée cliniquement. L'utilisation de doses plus élevées de ritonavir peut modifier le profil de sécurité de l'atazanavir (effets cardiaques, hyperbilirubinémie), elle n'est donc pas recommandée. Dans le cas seulement où l'atazanavir associé au ritonavir est co-administré à l'éfavirenz, une augmentation de la dose de ritonavir à 200 mg une fois par jour peut être envisagée. Dans ce cas, une surveillance clinique étroite se justifie. Pour plus d'informations, se reporter au RCP de l'atazanavir.

Autres médicaments non antirétroviraux co-administrés avec le ritonavir

Les mises en garde et précautions suivantes doivent être prises en considération si le ritonavir est utilisé à doses thérapeutiques. Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique aux doses de 100 mg et 200 mg, il est peu probable que ces mises en garde et précautions s'appliquent. Lorsqu'il est administré pour potentialiser la pharmacocinétique d'autres IP, il est nécessaire de tenir compte des mises en garde spéciales et précautions relatives à l'inhibiteur de protéase co-administré et donc, de consulter la rubrique 4.4 du RCP de l'inhibiteur de protéase concerné pour déterminer si les informations ci-dessous s'appliquent.

Inhibiteurs de la PDE5
Des précautions particulières doivent être prises en cas de prescription de sildénafil ou de tadalafil pour le traitement des troubles de l'érection chez des patients recevant du ritonavir. La co-administration de ritonavir et de ces médicaments entraîne une augmentation importante de leurs concentrations et peut provoquer des effets indésirables liés à ces médicaments tels qu'une hypotension et une érection prolongée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'avanafil ou de vardénafil avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Lorsque le sildénafil est prescrit pour l'hypertension artérielle pulmonaire, son utilisation concomitante avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase
Le métabolisme de la simvastatine et de la lovastatine, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, est fortement dépendant du CYP3A. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir et de simvastatine ou de lovastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru de myopathie incluant une rhabdomyolyse. Lorsque le ritonavir est administré avec l'atorvastatine, qui est métabolisée à un degré moindre par le CYP3A, la prudence est également recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées. Alors que l'élimination de la rosuvastatine n'est pas dépendante du CYP3A, une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas d'administration concomitante de ritonavir. Le

mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé mais pourrait résulter d'une inhibition du transporteur. En cas d'administration concomitante avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques, il est conseillé d'administrer les plus faibles doses recommandées d'atorvastatine ou de rosuvastatine. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'étant pas dépendant du CYP3A, des interactions avec le ritonavir ne sont pas attendues. Si un traitement par un inhibiteur de la HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine est recommandée (voir rubrique 4.5).

Colchicine
Des interactions médicamenteuses mettant en jeu le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités avec de la colchicine et des inhibiteurs puissants du CYP3A comme le ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Digoxine
Des précautions particulières doivent être prises en cas de prescription de ritonavir chez les patients prenant de la digoxine puisqu'une augmentation des concentrations de digoxine est attendue lors de la co-administration de ritonavir et de digoxine. L'augmentation de la digoxinémie peut s'atténuer au cours du temps (voir rubrique 4.5).

Lorsqu'un traitement par ritonavir est instauré chez des patients prenant déjà de la digoxine, la posologie de digoxine doit être réduite de moitié par rapport à la dose usuelle des patients et une surveillance plus étroite que celle réalisée en pratique courante devra être mise en œuvre pendant plusieurs semaines après le début de la co-administration de la digoxine et du ritonavir.

Lorsqu'un traitement par digoxine est instauré chez des patients prenant déjà du ritonavir, la digoxine doit être instaurée de façon plus progressive par rapport à la pratique courante. Pendant cette période, la surveillance de la digoxinémie doit être renforcée et accompagnée d'adaptations posologiques, autant que nécessaire, sur la base des résultats cliniques, électrocardiographiques et de la digoxinémie.

Éthinylestradiol
L'utilisation de méthodes contraceptives de barrières ou d'autres méthodes non hormonales doit être envisagée en cas d'administration de ritonavir à doses thérapeutiques ou à faibles doses, car le ritonavir peut diminuer l'effet des contraceptifs contenant de l'estradiol et modifier le cycle menstruel.

Glucocorticoïdes
L'utilisation concomitante de ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

Trazodone
Des précautions particulières doivent être prises en cas de prescription de ritonavir chez des patients utilisant la trazodone. La trazodone étant un substrat du CYP3A4, une augmentation des concentrations de trazodone est attendue lors de la co-administration de ritonavir. Des effets indésirables tels que des nausées, vertiges, une hypotension et des syncopes ont été observés dans des études d'interaction à dose unique chez des volontaires sains (voir rubrique 4.5).

Rivaroxaban
Il n'est pas recommandé d'utiliser le ritonavir chez des patients recevant du rivaroxaban en raison du risque d'augmentation de saignement (voir rubrique 4.5).

Riociguat
L'utilisation concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition au riociguat (voir rubrique 4.5).

Vorapaxar
L'utilisation concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition au vorapaxar (voir rubrique 4.5).

Bédaquiline
Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les inhibiteurs de protéase peuvent augmenter l'exposition à la bédaquiline ce qui pourrait potentiellement augmenter le risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline. Par conséquent, l'association de la bédaquiline et du ritonavir doit être évitée. Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, la co-administration de bédaquiline et de ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (voir rubrique 4.5 et se reporter au RCP de la bédaquiline).

Délamanide
Une administration concomitante de délamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A (ritonavir) est susceptible d'augmenter l'exposition au métabolite du délamanide, ce qui a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. Par conséquent, si une administration concomitante de délamanide avec du ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (voir rubrique 4.5 et se reporter au RCP du délamanide).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le ritonavir présente une forte affinité pour plusieurs isoformes du cytochrome P450 (CYP), dans l'ordre décroissant suivant : CYP3A4 > CYP2D6. La co-administration du ritonavir avec un médicament métabolisé essentiellement par le CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques du médicament co-administré, ce qui peut augmenter ou prolonger son effet thérapeutique et ses effets indésirables. Pour certains médicaments (par exemple l'alprazolam), les effets inhibiteurs du ritonavir sur le CYP3A4 peuvent diminuer au cours du temps. Le ritonavir possède également une forte affinité pour la glycoprotéine P, il peut inhiber ce transporteur. L'effet inhibiteur du ritonavir (avec ou sans autres inhibiteurs de protéase) sur l'activité de la P-gp peut diminuer au cours du temps (par exemple digoxine et fexofénadine – voir le tableau « Effets du ritonavir sur les médicaments autres que les antirétroviraux administrés de façon concomitante » ci-dessous). Le ritonavir peut induire une glycuronidation et une oxydation par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2C19 et potentialiser ainsi le métabolisme de certains médicaments métabolisés par ces voies, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition systémique à ces médicaments et réduire ou raccourcir leur effet thérapeutique.

Des informations importantes concernant les interactions médicamenteuses lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique figurent également dans le RCP de l'inhibiteur de protéase co-administré.

Médicaments ayant un effet sur les concentrations de ritonavir

Les concentrations sériques de ritonavir peuvent être diminuées par l'usage concomitant de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis d'enzymes métabolisant le médicament. Par conséquent, les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées au ritonavir. Si un patient prend déjà du millepertuis, la prise de millepertuis doit être arrêtée et, si possible, la charge virale doit être contrôlée. Les concentrations de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. La dose de ritonavir peut nécessiter un ajustement. L'effet inducteur peut persister durant au moins deux semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis (voir rubrique 4.3).

Les concentrations sériques de ritonavir peuvent être modifiées en cas de co-administration de certains médicaments (par exemple phénytoïne et rifampicine). Ces interactions sont décrites dans les tableaux d'interactions médicamenteuses ci-dessous.

Médicaments sur lesquels le ritonavir a un effet

Les interactions entre le ritonavir et les inhibiteurs de protéase, les antirétroviraux autres que les inhibiteurs de protéase et les médicaments autres que les antirétroviraux sont répertoriées dans les tableaux ci-dessous. Cette liste n'est pas exhaustive ou complète. Le RCP de chacun des produits doit être consulté.

Interactions médicamenteuses – Ritonavir et inhibiteurs de protéase

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Médicament évalué	ASC	C_{min}
Atazanavir	300 /24 h	100 /24 h	Atazanavir	↑ 86 %	↑ x 11
			Atazanavir[1]	↑ x 2	↑ x 3 à 7
	Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'atazanavir par inhibition du CYP3A4. Les études cliniques ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'association d'atazanavir 300 mg une fois par jour et de ritonavir 100 mg une fois par jour chez des patients non naïfs de traitement antirétroviral. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP de l'atazanavir.				
Darunavir	600, unique	100 / 12 h	Darunavir	↑ x 14	
	Le ritonavir augmente les concentrations sériques du darunavir par inhibition du CYP3A. Le darunavir doit être administré avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Les doses de ritonavir supérieures à 100 mg deux fois par jour n'ont pas été étudiées avec le darunavir. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP du darunavir.				
Fosamprénavir	700 /12 h	100 /12 h	Amprénavir	↑ x 2,4	↑ x 11
	Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'amprénavir (à partir du fosamprénavir) par inhibition du CYP3A4. Le fosamprénavir doit être administré avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Les études cliniques ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'association de fosamprénavir 700 mg deux fois par jour et de ritonavir 100 mg deux fois par jour. Les doses de ritonavir supérieures à 100 mg deux fois par jour n'ont pas été étudiées avec le fosamprénavir. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP du fosamprénavir.				
Indinavir	800 /12 h	100 /12 h	Indinavir[2]	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'indinavir par inhibition du CYP3A4. Les doses appropriées pour cette association, en termes d'efficacité et de sécurité, n'ont pas été déterminées. Le bénéfice minimal de l'amplification de la pharmacocinétique par le ritonavir est obtenu avec des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour. En cas d'administration concomitante de ritonavir (100 mg deux fois par jour) et d'indinavir (800 mg deux fois par jour), la prudence est recommandée car le risque de néphrolithiase peut être majoré.				
Nelfinavir	1250 /12 h	100 /12 h	Nelfinavir	↑ 20 à 39 %	ND
	Le ritonavir augmente les concentrations sériques de nelfinavir par inhibition du CYP3A4. Les doses appropriées pour cette association, en termes d'efficacité et de sécurité, n'ont pas été déterminées. Le bénéfice minimal de l'amplification de la pharmacocinétique par le ritonavir est obtenu avec des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour.				
Tipranavir	500 /12 h	200 /12 h	Tipranavir	x 11	x 29
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
	Le ritonavir augmente les concentrations sériques du tipranavir par inhibition du CYP3A. Le tipranavir doit être administré avec du ritonavir à faible dose pour garantir son effet thérapeutique. Les doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne doivent pas être utilisées avec le tipranavir car cela pourrait diminuer l'efficacité de l'association. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du tipranavir.				

ND : Non déterminée

1. Sur la base d'une comparaison croisée avec l'atazanavir 400 mg une fois par jour en monothérapie.
2. Sur la base d'une comparaison croisée avec l'indinavir 800 mg trois fois par jour en monothérapie.

Interactions médicamenteuses - Ritonavir et antirétroviraux autres que les inhibiteurs de protéase

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Médicament évalué	ASC	C_{min}
Maraviroc	100 /12 h	100 /12 h	Maraviroc	↑ 161 %	↑ 28 %
	Le ritonavir augmente les concentrations sériques du maraviroc par inhibition du CYP3A. Le maraviroc peut être administré avec le ritonavir pour augmenter l'exposition au maraviroc. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP du maraviroc.				
Raltégravir	400 dose unique	100 /12 h	Raltégravir	↓ 16 %	↓ 1 %
	L'administration concomitante de ritonavir et de raltégravir conduit à une légère diminution des concentrations de raltégravir.				

Effets du ritonavir sur les médicaments autres que les antirétroviraux administrés de façon concomitante

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C_{max}
Antagoniste des récepteurs α_1-adrénergiques				
Alfuzosine	La co-administration de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'alfuzosine, elle est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).			
Dérivés des amphétamines				
Amphétamine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques peut inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, augmenter les concentrations de l'amphétamine et de ses dérivés. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de manière concomitante avec des doses thérapeutiques de ritonavir (voir rubrique 4.4).			
Analgésiques				
Buprénorphine	16/24 h	100/12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprénorphine			↑ 33 %	↑ 108 %
Métabolites glucuronidés			↔	↔
	Les augmentations des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'ont pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives dans une population de patients tolérants aux opiacés. L'ajustement posologique de buprénorphine ou de ritonavir peut donc ne pas être nécessaire en cas de co-administration. Lorsque le ritonavir est utilisé en association avec un autre inhibiteur de protéase et la buprénorphine, il est nécessaire de se reporter au RCP de l'inhibiteur de protéase co-administré pour des informations spécifiques relatives à la posologie.			
Péthidine, propoxyphène	La co-administration de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de norpéthidine et de propoxyphène, elle est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).			
Fentanyl	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut, par conséquent, entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables (dépression respiratoire notamment) est recommandée en cas d'administration concomitante de fentanyl et de ritonavir.			
Méthadone[1]	5, dose unique	500 /12 h	↓ 36 %	↓ 38 %

	Une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique, en raison de l'induction d'une glycuronidation. Des adaptations de la posologie doivent être envisagées selon la réponse clinique du patient à la méthadone.			
Morphine	Les concentrations de morphine peuvent être diminuées en raison de l'induction d'une glycuronidation par le ritonavir, administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique.			
Anti-angineux				
Ranolazine	Du fait de l'inhibition des CYP3A par le ritonavir, les concentrations de ranolazine peuvent augmenter. L'administration concomitante avec la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).			
Antiarythmiques				
Amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'encaïnide, de flécaïnide, de propafénone et de quinidine, elle est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).			
Digoxine	0,5 dose IV unique	300 /12 h, 3 j	↑ 86 %	ND
	0,4 dose orale unique	200 /12 h, 13 j	↑ 22 %	↔
	Cette interaction peut être due à une modification par le ritonavir, administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique, du mécanisme d'efflux de la digoxine médié par la glycoprotéine P. L'augmentation des concentrations de la digoxine observée chez les patients recevant du ritonavir peut diminuer au cours du temps avec le développement de l'induction (voir rubrique 4.4).			
Antiasthmatiques				
Théophylline[1]	3 mg/kg /8 h	500 /12 h	↓ 43 %	↓ 32 %
	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de théophylline en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, en raison de l'induction du CYP1A2.			
Agents anticancéreux et inhibiteurs de kinases				
Afatinib	20 mg, dose unique	200/12 h/1 h avant 200/12 h/ co-administré	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, dose unique	200/12 h/6 h après	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, dose unique		↑ 11 %	↑ 5 %
	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de la P-gp par le ritonavir. L'ampleur de l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} dépend du moment de l'administration du ritonavir. Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration d'afatinib et de ritonavir (se reporter au RCP de l'afatinib). Surveiller les EI liés à l'afatinib.			
Abémaciclib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. L'administration concomitante d' abémaciclib et de ritonavir doit être évitée. Si la co-administration ne peut être évitée, se reporter au RCP de l'abémaciclib pour les recommandations d'ajustement de la posologie. Surveiller les EI liés à l'abémaciclib.			
Apalutamide	L'apalutamide est un inducteur modéré à puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. De plus, les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut entraîner des événements indésirables graves, notamment des convulsions. L'utilisation concomitante de ritonavir et d'apalutamide n'est pas recommandée.			

Céritinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de céritinib et de ritonavir. Se reporter au RCP du céritinib pour les recommandations d'ajustement de la posologie. Surveiller les EI liés au céritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut entraîner une incidence accrue des effets indésirables.			
Encorafénib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut augmenter le risque de toxicité, notamment le risque d'événements indésirables graves comme un allongement de l'intervalle QT. L'administration concomitante d'encorafénib et de ritonavir doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, surveillez étroitement la sécurité du patient.			
Fostamatinib	La co-administration de fostamatinib et de ritonavir peut augmenter l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib, entraînant des événements indésirables dose-dépendants comme une hépatotoxicité, une neutropénie, une hypertension ou des diarrhées. Se reporter au RCP du fostamatinib pour des recommandations sur la réduction de la dose si de tels événements surviennent.			
Ibrutinib	Les concentrations sériques d'ibrutinib peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, ce qui entraîne un risque accru de toxicité, y compris un risque de syndrome de lyse tumorale. L'administration concomitante d'ibrutinib et du ritonavir doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, réduisez la dose d'ibrutinib à 140 mg et surveillez étroitement le patient quant à sa toxicité.			
Nératinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. L'utilisation concomitante de nératinib avec le ritonavir est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital incluant une hépatotoxicité (voir rubrique 4.3).			
Vénétoclax	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entrainant une augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale lors de l'initiation du traitement et pendant la phase de titration (voir rubrique 4.3 et se reporter au RCP du vénétoclax). Chez les patients ayant terminé la phase de titration et recevant une dose quotidienne stable de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax d'au moins 75 % en cas d'administration avec des inibiteurs puissants du CYP3A (se reporter au RCP de vénétoclax pour les instructions posologiques).			
Anticoagulants				
Dabigatran étexilate Edoxaban	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-pg par ritonavir. Une surveillance clinique et/ou une réduction de dose des anticoagulants oraux directs (AOD) doivent être envisagées lorsqu'un AOD transporté par la P-pg mais non métabolisé par le CYP3A4, y compris le dabigatran étexilate et l'édoxaban, est co-administré avec ritonavir.			
Rivaroxaban	10, dose unique	600 /12 h	↑153 %	↑ 55 % L'inhibition des CYP3A et P-gp induit une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'utilisation de ritonavir n'est pas recommandée chez des patients recevant du rivaroxaban.
Vorapaxar	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. La co-administration de vorapaxar et de ritonavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du vorapaxar).			
Warfarine S-warfarine R-warfarine	5, dose unique	400 /12 h	 ↑ 9 % ↓ 33 %	↓ 9 % ↔

	L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 entraîne une diminution des concentrations de R-warfarine, alors qu'il n'est observé qu'un faible effet pharmacocinétique sur la S-warfarine en cas d'administration concomitante avec le ritonavir. La diminution des concentrations de R-warfarine peut provoquer une réduction de l'anticoagulation, il est donc recommandé de surveiller l'I.N.R. (*International Normalised Ratio*) en cas d'association de warfarine et de ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique.			
Anticonvulsivants				
Carbamazépine	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4, il peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de carbamazépine et de ritonavir.			
Acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques induit une oxydation par le CYP2C9 et une glucuronoconjugaison, il peut donc diminuer les concentrations plasmatiques des antiépileptiques. Une surveillance étroite des concentrations ou des effets thérapeutiques est recommandée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir. La phénytoïne peut diminuer les concentrations plasmatiques de ritonavir.			
Antidépresseurs				
Amitriptyline, fluoxétine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, sertraline	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques peut inhiber le CYP2D6 et par conséquent augmenter les concentrations d'imipramine, d'amitriptyline, de nortriptyline, de fluoxétine, de paroxétine ou de sertraline. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir à doses thérapeutiques (voir rubrique 4.4).			
Désipramine	100 dose orale unique	500 /12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
	L'ASC et la C_{max} du métabolite 2-hydroxy ont été diminuées respectivement de 15 % et 67 %. Une réduction de la posologie de désipramine est recommandée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir à doses thérapeutiques.			
Trazodone	50, dose unique	200 /12 h	↑ x 2,4	↑ 34 %
	Une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à la trazodone a été observée en cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. Si la trazodone est co-administrée avec le ritonavir, l'association doit être utilisée avec prudence, en instaurant le traitement antidépresseur à la posologie la plus faible et en surveillant la réponse clinique ainsi que la tolérance.			
Antigoutteux				
Colchicine	Une augmentation des concentrations de colchicine est attendue en cas de co-administration avec le ritonavir. Des interactions médicamenteuses mettant en jeu le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités avec de la colchicine et du ritonavir (inhibition du CYP3A4 et de la P-gp) en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4). Se reporter au RCP de la colchicine.			
Antihistaminiques				
Astémizole, terfénadine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfénadine, elle est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).			
Fexofénadine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique peut modifier le mécanisme d'efflux de la fexofénadine médié par la glycoprotéine P, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine. Ces augmentations peuvent diminuer au cours du temps avec le développement d'une induction.			

Loratadine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de loratadine. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de loratadine et de ritonavir.			
Anti-infectieux				
Acide fusidique	Les concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante, cette association est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).			
Rifabutine[1] Métabolite 25-*O*-desacétyl rifabutine	150 par jour	500 /12 h	↑ x 4 ↑ x 38	↑ x 2,5 ↑ x 16
	Une réduction de la dose de rifabutine à 150 mg 3 fois par semaine peut être indiquée avec certains IP lorsqu'ils sont co-administrés avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique. Pour des recommandations spécifiques, se reporter au RCP de l'inhibiteur de protéase co-administré. Les recommandations officielles pour le traitement approprié de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH doivent être prises en considération.			
Rifampicine	Bien que la rifampicine puisse induire le métabolisme du ritonavir, des données limitées indiquent qu'en cas de co-administration de doses élevées de ritonavir (600 mg deux fois par jour) avec la rifampicine, l'effet inducteur additionnel de la rifampicine (proche de celui du ritonavir) est faible et peut ne pas avoir d'effet clinique pertinent sur les concentrations de ritonavir au cours d'un traitement à forte dose de ritonavir. L'effet du ritonavir sur la rifampicine n'est pas connu.			
Voriconazole				
	200 /12 h	100 /12 h	↓ 39 %	↓ 24 %
	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique doit être évitée, sauf si l'évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.			
Atovaquone	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques induit une glycuronidation et est donc susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de l'atovaquone. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques ou des effets thérapeutiques est recommandée en cas d'administration concomitante d'atovaquone et de ritonavir.			
Bédaquiline	Il n'y a pas d'étude d'interaction disponible avec le ritonavir seul. Dans une étude d'interaction de la bédaquiline en dose unique et du lopinavir/ritonavir en doses multiples, l'ASC de la bédaquiline a été augmentée de 22 %. Cette augmentation est probablement due au ritonavir et un effet plus prononcé peut être observé lors d'une co-administration prolongée. En raison du risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline, la co-administration doit être évitée. Si le bénéfice l'emporte sur le risque, la co-administration de la bédaquiline et du ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP de la bédaquiline).			
Clarithromycine Métabolite 14-OH clarithromycine	500 /12 h	200 /8 h	↑ 77 % ↓ 100 %	↑ 31 % ↓ 99 %
	Compte tenu de la grande fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale. Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne doivent pas être administrées avec le ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. Chez les patients insuffisants rénaux, une réduction de la posologie doit être envisagée : la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 % si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min et de 75 % si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.			

Délamanide	Il n'y a pas d'étude d'interaction disponible avec le ritonavir seul. Dans une étude d'interaction du délamanide 100 mg deux fois par jour et du lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour pendant 14 jours, menée chez des volontaires sains, l'exposition au métabolite du délamanide, le DM-6705, a été augmentée de 30 %. En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si une administration concomitante de délamanide avec du ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du délamanide).			
Erythromycine, itraconazole	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques d'érythromycine et d'itraconazole. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir.			
Kétoconazole	200 par jour	500 /12 h	↑ x 3,4	↑ 55 %
	Le ritonavir inhibe le métabolisme du kétoconazole médié par le CYP3A. Etant donné l'incidence accrue d'effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques, une réduction de la posologie du kétoconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique.			
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime[2]	800/160, dose unique	500 /12 h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
	Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la dose de sulfaméthoxazole/triméthoprime en cas d'administration concomitante de ritonavir.			
Antipsychotiques/Neuroleptiques				
Clozapine, pimozide	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de clozapine ou de pimozide, elle est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).			
Halopéridol, rispéridone, thioridazine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques peut inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, augmenter les concentrations d'halopéridol, de rispéridone et de thioridazine. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir à doses thérapeutiques.			
Lurasidone	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de lurasidone peuvent augmenter. L'administration concomitante avec la lurasidone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).			
Quétiapine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de quétiapine peuvent augmenter. L'administration concomitante de ritonavir et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine (voir rubrique 4.3).			
Bêta-2 agonistes (longue durée d'action)				
Salmétérol	Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et peut donc entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques de salmétérol. Par conséquent, l'utilisation concomitante n'est pas recommandée.			
Inhibiteurs calciques				
Amlodipine, diltiazem, nifédipine	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir.			
Antagonistes de l'endothéline				
Bosentan	La co-administration de bosentan et de ritonavir peut augmenter la concentration maximale (C_{max}) du bosentan à l'état d'équilibre et l'aire sous la courbe (ASC).			

Riociguat	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-pg par le ritonavir. La co-administration de riociguat et de ritonavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du riociguat).			
Dérivés de l'ergot de seigle				
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle, elle est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).			
Stimulants de la motilité digestive				
Cisapride	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du cisapride, elle est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).			
Antiviraux anti-VHC à action directe				
Glécaprévir/pibrentasvir	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-glycoprotéine, de la BCRP et de l'OATP1B par le ritonavir. L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir avec le ritonavir n'est pas recommandée du fait du risque augmenté d'élévation des ALAT associée à l'augmentation d'exposition du glécaprévir.			
Inhibiteurs de protéase du VHC				
Siméprévir	200 /jour	100 /12 h	↑ 7,2 fois	↑ 4,7 fois
	Le ritonavir augmente les concentrations plasmatiques du siméprévir par inhibition du CYP3A4. Il n'est pas recommandé de co-administrer le ritonavir avec le siméprévir.			
Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase				
Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine	Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase dont le métabolisme est fortement dépendant de l'isoforme CYP3A, comme la lovastatine et la simvastatine, sont susceptibles d'avoir des concentrations plasmatiques fortement augmentées lorsqu'ils sont administrés avec le ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. L'augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et simvastatine pouvant provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec le ritonavir est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant de l'isoforme CYP3A. Alors que l'élimination de la rosuvastatine n'est pas dépendante du CYP3A, une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas d'administration concomitante de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé mais pourrait résulter d'une inhibition du transporteur. En cas d'administration concomitante avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques, il est conseillé d'administrer les plus faibles doses recommandées d'atorvastatine ou de rosuvastatine. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'est pas dépendant du CYP3A, des interactions avec le ritonavir ne sont donc pas attendues. Si un traitement avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase est indiqué, il est recommandé d'utiliser la pravastatine ou la fluvastatine.			
Contraceptifs hormonaux				
Éthinylestradiol	50 µg, dose unique	500 /12 h	↓ 40 %	↓ 32 %
	Etant donné les réductions des concentrations de l'éthinylestradiol, des méthodes barrières ou d'autres méthodes contraceptives non hormonales doivent être envisagées en cas d'administration concomitante de ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. Le ritonavir peut modifier le cycle menstruel et diminuer l'efficacité des contraceptifs contenant de l'estradiol (voir rubrique 4.4).			
Immunosuppresseurs				

Ciclosporine, tacrolimus, évérolimus	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du tacrolimus ou de l'évérolimus. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir.
Agents modifiant les lipides	
Lomitapide	Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, les inhibiteurs puissants induisant une augmentation de l'exposition d'un facteur 27 environ. Augmentation attendue des concentrations de lomitapide due à l'inhibition des CYP3A par ritonavir L'utilisation concomitante de ritonavir avec du lomitapide est contre-indiquée (voir le RCP de lomitapide) (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE5)

Avanafil	50, dose unique	600 /12 h	↑ x 13	↑ x 2,4
	L'utilisation concomitante d'avanafil avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).			
Sildénafil	100, dose unique	500 /12 h	↑ x 11	↑ x 4
	L'utilisation concomitante de sildénafil pour le traitement des troubles de l'érection et de ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique doit être envisagée avec prudence ; en aucun cas, les doses de sildénafil ne doivent être supérieures à 25 mg sur 48 heures (voir également rubrique 4.4). Lorsque le sildénafil est prescrit pour l'hypertension artérielle pulmonaire, son utilisation concomitante avec le ritonavir est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).			
Tadalafil	20, dose unique	200 /12 h	↑ 124 %	↔
	L'utilisation concomitante de tadalafil dans le traitement des troubles de l'érection avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique doit être envisagée avec prudence, à des doses réduites ne dépassant pas 10 mg de tadalafil toutes les 72 heures, et être accompagnée d'une surveillance renforcée des effets indésirables (voir rubrique 4.4). Lorsque le tadalafil est administré avec le ritonavir chez des patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire, se reporter au RCP du tadalafil.			
Vardénafil	5, dose unique	600 /12 h	↑ x 49	↑ x 13
	L'utilisation concomitante de vardénafil avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).			

Sédatifs/Hypnotiques	
Clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et parentéral	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du clorazépate, du diazépam, de l'estazolam et du flurazépam, elle est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). Le midazolam est très largement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration avec le ritonavir peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cette benzodiazépine. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée sur la co-administration de ritonavir avec les benzodiazépines. D'après les données obtenues avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, le ritonavir ne doit pas être co-administré avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que des précautions doivent être prises en cas de co-administration de ritonavir avec le midazolam par voie parentérale. Les données sur l'utilisation concomitante de midazolam administré par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase semblent indiquer une possible augmentation des taux plasmatiques de midazolam de 3 à 4 fois leur valeur. Si le ritonavir est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.

Triazolam	0,125, dose unique	200, 4 doses	↑ > x 20	↑ 87 %

L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du triazolam, elle est donc **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).

Péthidine	50, dose orale unique	500 /12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Métabolite norpéthidine			↑ 47 %	↑ 87 %

L'utilisation de péthidine et de ritonavir est **contre-indiquée** en raison de l'augmentation des concentrations du métabolite, la norpéthidine, qui possède à la fois une action analgésique et est un stimulant du système nerveux central. Des concentrations élevées de norpéthidine peuvent augmenter le risque d'effets sur le SNC (par exemple convulsions), voir rubrique 4.3.

Alprazolam	1, dose unique	200 /12 h, 2 jours	↑ x 2,5	↔
		500 /12, h 10 jours	↓ 12 %	↓ 16 %

Le métabolisme de l'alprazolam a été inhibé après l'introduction du ritonavir. Après 10 jours d'administration de ritonavir, aucun effet inhibiteur de ce dernier n'a été observé. La prudence est recommandée pendant les premiers jours en cas d'administration concomitante d'alprazolam et de ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique, avant l'apparition de l'induction du métabolisme de l'alprazolam.

Buspirone	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de buspirone. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de buspirone et de ritonavir.

Somnifères

Zolpidem	5	200, 4 doses	↑ 28 %	↑ 22 %

Le zolpidem et le ritonavir peuvent être co-administrés en surveillant étroitement le risque de majoration de l'effet sédatif.

Sevrage tabagique

Bupropion	150	100 /12 h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 /12 h	↓ 66 %	↓ 62 %

Le bupropion est principalement métabolisé par le CYP2B6. L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de bupropion. Ces effets suggèrent une induction du métabolisme du bupropion. Cependant, un effet inhibiteur du ritonavir sur le CYP2B6 a également été démontré *in vitro*, aussi la dose recommandée de bupropion ne devra pas être dépassée. Par contraste avec l'administration à long terme du ritonavir, il n'y a pas eu d'interaction significative avec le bupropion après administration à court terme de faibles doses de ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 2 jours), suggérant que des réductions des concentrations de bupropion peuvent survenir plusieurs jours après l'instauration de la co-administration du ritonavir.

Stéroïdes

Propionate de fluticasone, budésonide, triamcinolone par voies inhalée, nasale ou injectable	Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (une diminution de 86 % des taux de cortisol plasmatique a été observée dans l'étude ci-dessus) ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A, comme le budésonide et la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple la béclométasone) devra être envisagée et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue.			
Dexaméthasone	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de dexaméthasone. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de dexaméthasone et de ritonavir.			
Prednisolone	20	200 /12 h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de prednisolone et de ritonavir. L'ASC du métabolite prednisolone a augmenté de 37 et 28 % respectivement après une administration de 4 et 14 jours de ritonavir.			
Traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne				
Lévothyroxine	Des cas post-commercialisation ont été rapportés indiquant une interaction potentielle entre les produits contenant du ritonavir et la lévothyroxine. La thyréostimuline (TSH) doit être surveillée chez les patients traités par la lévothyroxine au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par ritonavir.			
	ND : Non déterminée 1. Sur la base d'une comparaison en groupes parallèles 2. Le sulfaméthoxazole a été co-administré avec le triméthoprime.			

Des événements indésirables cardiaques et neurologiques ont été observés lors de l'administration concomitante de ritonavir et de disopyramide, de mexilétine ou de néfazodone. La possibilité d'une interaction médicamenteuse ne peut être exclue.

En plus des interactions décrites ci-dessus, le ritonavir ayant une forte liaison aux protéines, une augmentation des effets thérapeutiques et toxiques est possible du fait du déplacement des liaisons protéiques des médicaments associés.

Des informations importantes concernant les interactions médicamenteuses lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique figurent également dans le RCP de l'inhibiteur de protéase co-administré.

Inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H_2
Les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H_2 (oméprazole et ranitidine par exemple) peuvent diminuer les concentrations des inhibiteurs de protéase co-administrés. Pour des informations spécifiques sur les effets de l'administration concomitante d'anti-acides, se reporter au RCP de l'inhibiteur de protéase co-administré. Les études d'interactions menées avec des inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir) montrent que l'administration concomitante d'oméprazole ou de ranitidine n'a pas d'effet significatif sur l'efficacité du ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique malgré une légère modification de l'exposition (de l'ordre de 6 % à 18 %).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Un nombre important (6100 naissances vivantes) de femmes enceintes a été exposé au ritonavir, dont 2800 naissances vivantes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse. Ces données proviennent en grande partie de cas où le ritonavir était utilisé dans un traitement par association, non à des doses thérapeutiques mais à des doses plus faibles comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase. Ces données indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation du taux d'anomalies congénitales par comparaison aux taux observés dans les systèmes de surveillance des anomalies congénitales dans la population générale. Les données chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Norvir peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Le ritonavir agit en diminuant l'effet des contraceptifs oraux. Par conséquent, une méthode de contraception alternative, efficace et sûre doit être utilisée pendant le traitement.

Allaitement
Des données publiées limitées ont rapporté que le ritonavir passe dans le lait maternel.

Il n'y a pas d'information concernant les effets du ritonavir sur l'enfant allaité ni sur les effets de ce médicament sur la production de lait. En raison du risque (1) de transmission du VIH (chez les enfants VIH-négatifs), (2) du développement d'une résistance virale (chez les enfants VIH-positifs) et (3) d'effets indésirables graves chez les enfants allaités, les femmes vivant avec le VIH ne doivent pas allaiter leurs enfants si elles sont traitées par Norvir.

Fertilité
Aucune donnée clinique de l'effet du ritonavir sur la fertilité humaine n'est disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du ritonavir sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les vertiges sont un effet indésirable connu qui doit être pris en compte pour la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés à l'utilisation du ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique dépendent des inhibiteurs de protéase spécifiques co-administrés. Se reporter au RCP des inhibiteurs de protéase spécifiques co-administrés pour les informations sur les effets indésirables.

Effets indésirables rapportés chez les adultes au cours des essais cliniques et après commercialisation

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant du ritonavir seul ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux sont des effets gastro-intestinaux (dont diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales [hautes et basses]), troubles neurologiques (dont paresthésie et paresthésie buccale) et fatigue/asthénie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants d'intensité modérée à sévère, avec une imputabilité possible ou probable au ritonavir, ont été rapportés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables dont la fréquence est indéterminée ont été identifiés après commercialisation.

Effets indésirables rapportés chez les adultes au cours des essais cliniques et après commercialisation		
Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables**

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Diminution du nombre des leucocytes, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles, augmentation du nombre des polynucléaires éosinophiles, thrombocytopénie
	Peu fréquent	Augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité dont urticaire et œdème de la face
	Rare	Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, goutte, œdème et œdème périphérique, déshydratation (généralement associée à des symptômes gastro-intestinaux)
	Peu fréquent	Diabète sucré
	Rare	Hyperglycémie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dysgueusie, paresthésies buccales et périphériques, céphalées, vertiges, neuropathie périphérique
	Fréquent	Insomnies, anxiété, confusion, troubles de l'attention, syncopes, convulsions
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble
Affections cardiaques	Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension dont hypotension orthostatique, froideur des extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Pharyngites, douleur oropharyngée, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales (hautes et basses), nausées, diarrhées (dont diarrhées sévères avec déséquilibre électrolytique), vomissements, dyspepsie
	Fréquent	Anorexie, flatulences, ulcération buccale, hémorragie gastro-intestinale, reflux gastroesophagien, pancréatite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatite (dont augmentation des ALAT, des ASAT, des γGT), hyperbilirubinémie (incluant un ictère)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Prurit, rash (dont rash érythémateux et rash maculopapulaire)
	Fréquent	Acné
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie et douleur dorsale
	Fréquent	Myosites, rhabdomyolyses, myalgies, myopathies/augmentation des CPK

Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Pollakiurie, altération de la fonction rénale (par ex. oligurie, élévation de la créatinine)
	Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë
	Fréquence indéterminée	Néphrolithiase
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue dont asthénie, bouffées vasomotrices, sensations de chaleur
	Fréquent	Fièvre, perte de poids
Investigations	Fréquent	Elévation de l'amylase, baisse des taux de thyroxine (T_4) libre et totale
	Peu fréquent	Hyperglycémie, augmentation du taux de magnésium, de phosphatases alcalines

Description de certains effets indésirables

Une augmentation des transaminases à plus de cinq fois la limite supérieure de la normale, une hépatite et un ictère sont survenus chez des patients recevant du ritonavir seul ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont aussi été rapportées ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Des pancréatites, d'évolution fatale dans certains cas, ont été observées chez des patients recevant un traitement par ritonavir, dont certains présentaient une hypertriglycéridémie. Les patients à un stade avancé de l'infection à VIH sont susceptibles de développer une élévation des triglycérides et une pancréatite (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité de Norvir chez les enfants âgés de 2 ans et plus est similaire à celui observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
L'expérience chez l'Homme de surdosage aigu avec le ritonavir est limitée. Au cours d'un essai clinique, un patient a pris 1500 mg/jour de ritonavir pendant deux jours et a présenté des paresthésies, qui ont disparu après diminution de la dose. Un cas d'insuffisance rénale avec hyperéosinophilie a été rapporté.

Les signes de toxicité observés chez les animaux (souris et rats) comprennent une diminution de l'activité, une ataxie, une dyspnée et des tremblements.

Conduite à tenir
Il n'y a pas d'antidote spécifique du ritonavir. La prise en charge du surdosage est symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient. Compte tenu des caractéristiques de solubilité et de la possibilité d'une élimination digestive, le traitement du surdosage pourra comprendre un lavage gastrique et l'administration de charbon activé. Le ritonavir étant largement métabolisé par le foie et fortement lié aux protéines, l'intérêt de la dialyse pour éliminer une quantité substantielle de médicament est improbable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de protéase, Code ATC : J05AE03

La potentialisation pharmacocinétique par le ritonavir repose sur son action en tant que puissant inhibiteur du métabolisme induit par les CYP3A. Le degré de potentialisation est lié au métabolisme de l'inhibiteur de protéase co-administré et à l'impact de l'inhibiteur de protéase co-administré sur le métabolisme du ritonavir. L'inhibition maximale du métabolisme des inhibiteurs de protéase co-administrés est atteinte le plus fréquemment avec des doses de ritonavir de 100 mg à 200 mg par jour et dépend de l'inhibiteur de protéase co-administré.

Le ritonavir est un inhibiteur peptidomimétique des protéases aspartyl du VIH-1 et du VIH-2, actif par voie orale. L'inhibition des protéases du VIH rend l'enzyme incapable de synthétiser le précurseur polyprotéique *gag-pol*, ce qui aboutit à la production de particules du VIH morphologiquement immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux. Le ritonavir a une affinité sélective pour la protéase du VIH et son activité inhibitrice vis-à-vis des protéases aspartyl humaines est très faible.

Pour plus d'informations concernant l'effet du ritonavir sur le métabolisme de l'inhibiteur de protéase co-administré, voir rubrique 4.5 et se reporter au RCP de l'inhibiteur de protéase co-administré concerné.

Effets sur l'électrocardiogramme

L'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée randomisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 45 sujets adultes sains, au cours de laquelle 10 mesures ont été effectuées sur une période de 12 heures au 3ème jour. La différence maximale des moyennes [limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %] du QTcF par rapport au placebo a été de 5,5 [7,6] pour le ritonavir 400 mg deux fois par jour. Au 3ème jour, l'exposition au ritonavir a été approximativement 1,5 fois plus élevée que celle observée à l'état d'équilibre avec la dose de 600 mg deux fois par jour. Aucun sujet n'a présenté d'allongement du QTcF supérieur ou égal à 60 ms par rapport aux valeurs initiales ni d'intervalle QTcF excédant le seuil éventuellement cliniquement significatif de 500 ms.

Un léger allongement de l'intervalle PR a également été observé le 3ème jour chez les sujets recevant le ritonavir dans la même étude. Les modifications moyennes de l'intervalle PR par rapport aux valeurs initiales se sont réparties entre 11,0 et 24,0 ms dans les 12 heures post-dose. L'intervalle PR maximal a été de 252 ms et aucun sujet n'a présenté de bloc cardiaque de 2ème ou 3ème degré (voir rubrique 4.4).

Résistance

Des souches de VIH-1 résistantes au ritonavir ont été sélectionnées *in vitro* et isolées chez des patients traités par ritonavir à doses thérapeutiques.

La diminution de l'activité antirétrovirale du ritonavir est surtout associée aux mutations des protéases V82A/F/T/S et I84V. L'accumulation d'autres mutations dans le gène de la protéase (dont les mutations aux positions 20, 33, 36, 46, 54, 71 et 90) peut aussi contribuer à la résistance au ritonavir. En général, lorsque les mutations associées à la résistance au ritonavir s'accumulent, la sensibilité aux autres IP peut diminuer du fait des résistances croisées. Le RCP des autres inhibiteurs de protéase ou les recommandations officielles actualisées doivent être consultés pour les informations spécifiques relatives aux mutations des protéases associées à une diminution de la sensibilité à ces composants.

Données pharmacodynamiques cliniques

Le ritonavir a été initialement développé et autorisé avec une dose quotidienne maximale de 1 200 mg par jour comme agent antirétroviral en monothérapie. Les directives thérapeutiques actuelles recommandent d'utiliser le ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase à des doses quotidiennes plus faibles, et il est le plus fréquemment utilisé à des doses de 100 à 200 mg/jour. Le RCP des inhibiteurs de protéase co-administrés décrit le développement clinique de l'utilisation du ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique.

Population pédiatrique

Dans un essai clinique ouvert réalisé en 1998 chez des enfants infectés par le VIH, cliniquement stables, il y a eu une différence significative (p = 0,03) dans les taux détectables d'ARN en faveur d'une trithérapie (ritonavir, zidovudine et lamivudine) après 48 semaines de traitement.

Dans une étude réalisée en 2003, 50 enfants infectés par le VIH-1, naïfs de traitement par inhibiteur de protéase et lamivudine, âgés de 4 semaines à 2 ans ont reçu 350 ou 450 mg/m^2 de ritonavir toutes les 12 heures en administration concomitante avec 160 mg/m^2 de zidovudine toutes les 8 heures et 4 mg/kg de lamivudine toutes les 12 heures. Dans les analyses en intention de traiter, respectivement 72 % et 36 % des patients ont atteint une réduction des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 de ≤ 400 copies /ml aux semaines 16 et 104. La réponse a été similaire quels que soient la dose et l'âge des patients.

Dans une étude réalisée en 2000, 76 enfants âgés de 6 mois à 12 ans infectés par le VIH-1, naïfs de traitement par inhibiteur de protéase et par lamivudine et/ou stavudine, ont reçu 350 ou 450 mg/m^2 de ritonavir toutes les 12 heures en administration concomitante avec la lamivudine et la stavudine. Dans les analyses en intention de traiter, respectivement 50 % et 57 % des patients dans les groupes aux doses de 350 et 450 mg/m^2, ont atteint une réduction des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 de ≤ 400 copies/ml à la semaine 48.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Le ritonavir n'ayant pas de formulation parentérale, l'absorption et la biodisponibilité absolue n'ont pas été déterminées. La pharmacocinétique du ritonavir a été observée au cours d'une étude à doses multiples menée chez des adultes volontaires séropositifs pour le VIH non à jeun. En doses multiples, l'accumulation de ritonavir était légèrement inférieure aux prévisions basées sur les résultats obtenus avec une dose unique. Ceci est dû à

une augmentation proportionnelle au temps et à la dose de la clairance apparente (Cl/F). Il a été observé que les concentrations minimales de ritonavir diminuaient avec le temps, probablement en raison de l'induction enzymatique, mais semblaient se stabiliser au bout de deux semaines. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est resté constant, environ 4 heures, avec les doses croissantes. L'élimination rénale moyenne a été inférieure à 0,1 l/h et est restée relativement constante pour les différentes doses.

Les paramètres pharmacocinétiques observés avec différents schémas posologiques de ritonavir seul sont présentés dans le tableau ci-dessous. Après administration unique d'un comprimé de 100 mg, les concentrations plasmatiques du ritonavir sont comparables à celles observées avec la capsule molle de 100 mg administrée avec un repas.

	Doses de ritonavir étudiées			
	100 mg une fois par jour	100 mg deux fois par jour[1]	200 mg une fois par jour	200 mg deux fois par jour
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C_{min}(µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
$ASC_{12 ou 24}$ (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
$t_{½}$ (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

[1] Valeurs exprimées en moyennes géométriques. Note : le ritonavir a été dosé après un repas pour tous les groupes étudiés.

L'interaction pharmacocinétique entre le rinotavir et l'indinavir a été évaluée dans 5 groupes de volontaires adultes sains dans une étude ouverte randomisée, à doses multiples. À l'état d'équilibre, le ritonavir a augmenté la concentration plasmatique d'indinavir avec une aire sous la courbe (ASC) augmentée jusqu'à 475 % et une concentration maximale (C_{max}) augmentée jusqu'à 110 %.

Dans une étude visant à évaluer l'interaction pharmacocinétique entre le ritonavir et le saquinavir chez des volontaires sains dans 6 groupes d'une étude croisée à dose unique, la co-administration de ritonavir et de saquinavir a entraîné une multiplication par > 50 de l'ASC et une multiplication par 22 de la C_{max} du saquinavir.

Effets de l'alimentation sur l'absorption orale
La prise d'aliments diminue légèrement la biodisponibilité de Norvir comprimé. L'administration d'une dose unique de 100 mg de Norvir comprimé avec un repas lipidique modéré (857 kcal, 31 % de calories d'origine lipidique) ou avec un repas hyperlipidique (907 kcal, 52 % de calories d'origine lipidique) a été associée à une diminution moyenne de 20-23 % de l'ASC et de la C_{max} du ritonavir.

Distribution
Le volume apparent de distribution (V_B/F) de ritonavir est d'environ 20 - 40 l après administration d'une dose unique de 600 mg. Environ 98 - 99 % du ritonavir est lié aux protéines dans le plasma humain et la liaison aux protéines plasmatiques est constante dans l'intervalle des concentrations allant de 1,0 à 100 µg/ml. Le ritonavir se lie à l'alpha 1-glycoprotéine acide (AAG) humaine et à l'albumine sérique humaine (HSA) avec des affinités comparables.

Les études de la distribution tissulaire du ritonavir marqué au carbone 14 (^{14}C) chez les rats ont montré que les plus fortes concentrations de ritonavir se situaient au niveau du foie, des surrénales, du pancréas, des reins et de la thyroïde. Le rapport tissu/plasma d'environ 1 dans les ganglions lymphatiques du rat suggère que le ritonavir diffuse dans les tissus lymphatiques. La pénétration du ritonavir dans le cerveau est minime.

Biotransformation
Il a été observé que le ritonavir était largement métabolisé par le système cytochrome P450 au niveau hépatique, essentiellement par les isoenzymes de la famille CYP3A et, à un degré moindre, par l'isoforme CYP2D6. Les études animales ainsi que les expérimentations effectuées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le ritonavir était essentiellement soumis à un métabolisme oxydant. Quatre métabolites ont été identifiés chez l'homme. Le métabolite de l'oxydation de l'isopropylthiazole (M-2) est le métabolite principal, et son activité antivirale est similaire à celle du médicament dont il est issu. Toutefois, l'ASC du métabolite M-2 est égale environ à 3 % de l'ASC de la molécule mère.

De faibles doses de ritonavir ont montré des effets importants sur la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (et d'autres composants métabolisés par le CYP3A4) et d'autres inhibiteurs de protéase peuvent influencer la pharmacocinétique du ritonavir (voir rubrique 4.5).

Élimination
Les études effectuées chez l'homme avec du ritonavir marqué ont montré que l'élimination du ritonavir se faisait essentiellement par le système hépatobiliaire ; 86 % environ du radiomarquage a été retrouvé dans les selles, une partie étant due au ritonavir non absorbé. Ces études ont démontré que l'élimination rénale n'était pas la voie d'élimination principale du ritonavir. Ceci correspond aux observations des études animales.

Populations particulières

Aucune différence significative au niveau de l'ASC ou de la C_{max} n'a été constatée entre les hommes et les femmes. Les paramètres pharmacocinétiques du ritonavir n'ont montré aucune corrélation statistiquement significative avec le poids corporel ou la masse maigre corporelle. Chez les patients âgés de 50 à 70 ans, l'exposition plasmatique au ritonavir, administré à la posologie de 100 mg associé au lopinavir, ou à des posologies supérieures en l'absence d'autres inhibiteurs de protéase, est similaire à celle observée chez des adultes plus jeunes.

Patients insuffisants hépatiques
Le ritonavir a été administré à des doses multiples à des volontaires sains (500 mg deux fois par jour) ainsi qu'à des sujets ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classe A et B de Child Pugh, 400 mg deux fois par jour) : l'exposition au ritonavir après normalisation de la dose n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Patients insuffisants rénaux
La pharmacocinétique du ritonavir n'a pas été étudiée chez le patient insuffisant rénal. Cependant, comme la clairance rénale du ritonavir est négligeable, une modification de la clairance totale du ritonavir est improbable chez les patients insuffisants rénaux.

Poulation pédiatrique
La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ritonavir a été évaluée chez des enfants de plus de 2 ans infectés par le VIH recevant des doses allant de 250 mg/m^2 deux fois par jour à 400 mg/m2 deux fois par jour. Les concentrations de ritonavir obtenues pour des doses de 350 à 400 mg/m^2 deux fois par jour chez les patients enfants étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 600 mg (environ 330 mg/m^2) deux fois par jour. Pour les doses étudiées, la clairance orale du ritonavir (CL/F/m^2) était environ 1,5 à 1,7 fois plus rapide chez les patients enfants de plus de 2 ans que chez les adultes.

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ritonavir a été évaluée chez des enfants de moins de 2 ans infectés par le VIH recevant des doses allant de 350 à 450 mg/m^2 deux fois par jour. Les concentrations de ritonavir obtenues dans cette étude ont été très variables et légèrement inférieures à celles obtenues chez des adultes recevant 600 mg (environ 330 mg/m^2) deux fois par jour. Pour les doses étudiées, la clairance orale du ritonavir (CL/F/m^2) diminuait avec l'âge avec des valeurs médianes de 9,0 L/h/m^2 chez les enfants de moins de 3 mois, 7,8 L/h/m^2 chez les enfants de 3 à 6 mois et 4,4 L/h/m^2 chez les enfants de 6 à 24 mois.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité réitérée chez les animaux ont permis d'identifier les principaux organes cibles tels que le foie, la rétine, la glande thyroïde et les reins. Les modifications hépatiques impliquaient des éléments hépatocellulaires, biliaires et phagocytaires et étaient accompagnées d'une augmentation des enzymes hépatiques. Une hyperplasie de l'épithélium pigmenté de la rétine (EPR) et une dégénérescence rétinienne ont été observées dans toutes les études effectuées sur les rongeurs avec le ritonavir mais n'ont pas été observées chez le chien. L'analyse ultrastructurale suggère que ces altérations rétiniennes seraient secondaires à une phospholipidose. Cependant, les essais cliniques n'ont révélé aucune altération oculaire induite par le médicament chez l'Homme. Toutes les modifications au niveau de la thyroïde sont réversibles dès l'arrêt du traitement. Au cours des études cliniques effectuées chez l'Homme, les tests fonctionnels de la thyroïde n'ont révélé aucune altération clinique significative. Les altérations rénales, y compris la dégénérescence tubulaire, l'inflammation chronique et la protéinurie ont été observées chez les rats et sont attribuables à des maladies spontanées spécifiques à l'espèce. De plus, aucune anomalie rénale significative n'a été observée au cours des essais cliniques.

Les anomalies au niveau du développement observées chez les rats (embryolétalité, diminution du poids fœtal, retard d'ossification et altérations viscérales dont un retard de descente des testicules) se sont produites principalement à des doses materno-toxiques. Les anomalies de développement observées chez les lapins (embryolétalité, réduction des portées et diminution du poids fœtal) se sont produites à des doses materno-toxiques.

Le ritonavir ne s'est pas avéré mutagène ou clastogène dans la batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames utilisant *S. typhimurium* et *E. coli*, test sur le lymphome de la souris, test du micronucleus sur la souris et test d'aberrations chromosomiques sur des cultures de lymphocytes humains).

Des études de cancérogenèse à long terme du ritonavir chez la souris et le rat ont révélé un potentiel tumorigène spécifique à ces espèces mais sont considérées comme étant sans pertinence clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé :
Copovidone
Laurate de sorbitan
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Silice colloïdale anhydre
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage :
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogols
Hydroxypropylcellulose
Talc
Silice colloïdale anhydre
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Norvir comprimé est présenté en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de couleur blanche munis de bouchons en polypropylène.

Trois présentations de Norvir comprimé sont disponibles :

- 1 flacon de 30 comprimés
- 1 flacon de 60 comprimés
- Conditionnements multiples : 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/016/005-007

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 août 1996
Date du dernier renouvellement : 26 août 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.