

Date de la demande (envoi) 26/01/2018

I - Identification du demandeur

Demandeur* MYLAN S.A.S
Adresse 117, allée des parcs
69800 SAINT-PIERRE
FRANCE

Coordonnées de la personne en charge du dossier :
Nom
Tél. Fax.
Fonction Resp. Contrôle Publicité - Affaires Réglementaires
Courriel :

*Exploitant ou titulaire de l'AMM

Si autre personne habilitée à effectuer la demande de visa, cocher ici : et joindre une attestation (1^{ère} demande).

II - Caractéristiques du projet de publicité (un support par demande de visa)

Spécialité(s) concernée(s) (Ne renseigner qu'un seul dosage pour une même spécialité. Au-delà de 5, énumérer sur feuille jointe)	Code CIS	Commercialisation	Cocher si générique
Ritonavir Mylan 100 mg, comprimé pelliculé	61578339	Non	<input checked="" type="checkbox"/>
		Non	<input type="checkbox"/>
		Non	<input type="checkbox"/>
		Non	<input type="checkbox"/>
		idem	<input type="checkbox"/>

Dans le cas des spécialités ayant plusieurs indications, préciser le(s) domaine(s) thérapeutique(s) promu(s) :

Numéro interne de référencement*

18 / 01 / 61578339 / PM / 018

*constitué selon : Année (2 chiffres) / mois de dépôt (2 chiffres) / Code CIS (1 seul même si plusieurs spécialités concernées) / type de visa (GP ou PM) / 3 chiffres correspondant à une numérotation spécifique incriminée de 1 en 1, à partir de 001, par code CIS et par mois de dépôt (numérotation établie par le demandeur lui-même)

Numéro d'enregistrement (réservé ANSM)

218 92 18

Support Fiche signalétique/posologique

Si autre, préciser : Fiche posologique

Contexte de la demande : Nouveau projet de publicité

Si renouvellement/modification, préciser le numéro interne de référencement initial et, le cas échéant, les éléments modifiés (si dessous ou sur feuille libre voire sur maquette avec corrections apparentes) :

Si nécessaire indiquer le contexte particulier : Lancement autre

Si autre, préciser :

Les Informations et supports déposés auprès de l'ANSM appartiennent à Mylan et relèvent du secret des affaires. A ce titre, ils ne peuvent faire l'objet d'une divulgation à des tiers. Nous remercions l'Agence du médicament de bien vouloir assurer la confidentialité la plus stricte lors de l'évaluation de nos documents.

Mylan s'engage à mettre à jour le lien internet cité pour les mentions légales (RCP) de la spécialité promue vers la base de données publique des médicaments ou sur le site internet de l'ANSM, selon la situation de leur mise à jour, lors de la diffusion de la publicité.

La copie des texte de l'AMM est jointe au dossier de demande de visa.

Médicament soumis à des mesures additionnelles de réduction du risque Oui Non
Médicament sous surveillance renforcée (additional monitoring list) Oui Non

Destinataires

Pharmaciens d'officine Pharmaciens hospitaliers
 Médecins Généralistes Médecins Spécialistes (préciser) : Spécialiste / Interne (Infectiologues et médecine interne)
 Chirurgiens dentistes Sages-femmes
Si autre, préciser :

Modalités de diffusion (par exemple : mode de remise, lieux de diffusion, fréquence d'envoi).

Si support internet préciser le nom de domaine envisagé et un code d'accès sécurisé)

remise en visite auprès des médecins.

Si d'autres demandes de visa pour la même spécialité doivent être effectuées lors de la même période de dépôt, préciser le nombre et le type de publicité (support) :

Annonce presse, Emailing - Fax

Commentaires :

III - Constitution du dossier

Pièces à fournir	Copie papier	Support électronique
Pièces à fournir : dossier sous pochette jaune accompagné d'un support électronique (CD-Rom ou clé USB), attaché à la pochette	1	
1) Quittançe , délivrée par la Direction des créances spéciales du Trésor de Châtelleraul, jointe pour chaque dossier, d'un montant correspondant au tarif en vigueur, accompagnée du bordereau de transmission de la quittance complétée	1	1
2) Formulaire de demande de visa PM	1	1
3) Maquette en couleurs du projet de publicité Pour les documents visuels ou audiovisuels, un texte dactylographié indiquant le script, décrivant ou représentant l'image et transcrivant l'audio doit être joint. Si besoin : feuille libre décrivant les éléments modifiés ou maquette avec corrections apparentes	2	1
4) Références bibliographiques : les études venant étayer un résultat, une propriété ou une allégation liée au produit, quelle qu'en soit la méthodologie (étude clinique, préclinique, de pharmacocinétique, etc.) doivent être : o renseignées dans l'annexe au formulaire de dépôt o fournies avec surbrillance en jaune des éléments mentionnés dans le projet de publicité.	1	1
5) Autres références (AMM, Avis de la transparence, rapports officiels, recommandations ou tout autre référence non couverte au point 4)	1 si premier dépôt de la période	1

En cas de nécessité, l'ANSM pourra réclamer des copies supplémentaires de tout ou partie du dossier.

Si le projet de publicité présente plusieurs spécialités ou plusieurs indications de domaines thérapeutiques différents, le dossier doit comporter autant de copies de la maquette que de domaines concernés, accompagnées d'un support électronique présentant les références correspondantes.

Visa

Je m'engage à ce que les éléments soumis sous format électronique soient conformes à ceux soumis en format papier.

Nom :

Signature

Fonction :

Responsable Affaires Réglementaires et Contrôle Publicité

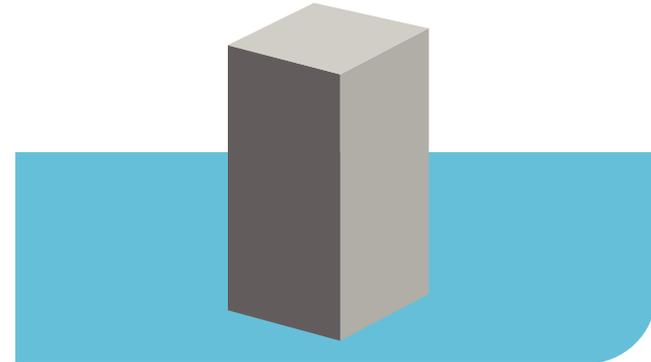
Nouveau

Les informations surlignées seront mises à jour en vue de la diffusion de la publicité

Ritonavir Mylan

100 mg

Comprimé pelliculé



Indications thérapeutiques :

Le ritonavir est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 (adultes et enfants de 2 ans et plus).

Cette spécialité est générique de Norvir® 100 mg, comprimé pelliculé. Spécialité inscrite au Répertoire des Génériques selon la décision du DG de l'ANSM en date du XX/XX/201X publiée sur le site de l'ANSM. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le Répertoire des Génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Spécialité pharmaceutique agréée à l'usage des collectivités.
Spécialité inscrite sur la liste Rétrocession.

*Une meilleure santé pour un monde meilleur

Ritonavir Mylan

100 mg

Place dans la stratégie thérapeutique¹

Trithérapie avec IP* comme 3^e agent

L'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 mg/j) (IP/r). Parce que le VIH a une barrière génétique plus élevée vis-à-vis des IP que des INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes (notamment du fait d'une observance imparfaite). Pour cette raison, le choix d'un IP/r pour initier un premier traitement antirétroviral trouve son intérêt chez les patients à un stade avancé d'immunodépression, ayant une charge virale plasmatique élevée, devant entreprendre un traitement antirétroviral sans délai, à un moment où le résultat du test génotypique de résistance pré-thérapeutique peut ne pas être encore disponible ou encore lorsque l'éducation thérapeutique du patient a été limitée. C'est également une indication préférentielle dans l'instauration d'un premier traitement antirétroviral chez une femme enceinte ou ayant un projet de procréation. Une première trithérapie comportant un IP/r fait souvent l'objet d'une optimisation vers un traitement plus simple et mieux toléré à l'occasion du bilan d'évaluation après l'obtention d'une charge virale < 50 copies/ml et son maintien pendant au moins 6 mois.

Primo-infection

Une trithérapie comportant Ténofovir/DF/Emtricitabine + Darunavir/Ritonavir ou Dolutégravir est recommandée en 2017. L'ajout d'un ARV supplémentaire n'est pas recommandé. Le schéma thérapeutique ultérieur sera adapté en fonction du profil de résistance, avec un relais si possible par un schéma simplifié. Un chapitre spécifique des recommandations est consacré à la primo-infection.

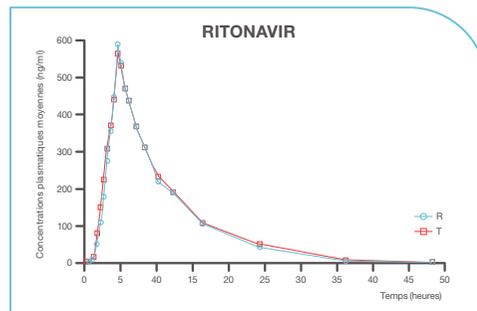
Les + Mylan

- Même taille et même forme que le princeps
- Conditionnement en flacon, de même que le médicament princeps
- Disponible en officine
- Complète notre gamme d'ARV** existante (composée de 7 DCI)²

Bioéquivalence démontrée

La même biodisponibilité que la spécialité princeps correspondante

Courbe de cinétique plasmatique extraite du rapport de bioéquivalence (dossier d'AMM) :



R = produit de référence (princeps)

T = produit testé (générique)

Dossier AMM Ritonavir Mylan 100 mg, comprimé pelliculé : module 5 ; rapport étude clinique : Etude comparative de biodisponibilité et de bioéquivalence. Appendix 16.2.6 Individual pharmacokinetic response data and graphs.

Study code: 10-VIN-327. An open label, balanced, randomized, single-dose, two-treatment, two-sequence, two-period crossover bioequivalence study of Ritonavir 100 mg tablets and Norvir® (ritonavir) tablets 100 mg in healthy, adult, human subjects under fed condition. N = 54 healthy, human, adults subjects were enrolled in the study. 47 subjects completed all the periods of the study as per protocol.

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
23 mars 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 30/10/2005 (JO 15 juin 2007)

NORVIR 80mg/ml, solution buvable
flacon de 90 ml avec gobelet doseur B/5 : 341 786-4

Laboratoire **ABBOTT France**
Ritonavir

Code ATC :	J05AE03 (Inhibiteur de protéase)
Liste I	Prescription initiale hospitalière annuelle
Date de l'AMM (procédure centralisée) :	NORVIR 80 mg/ml, solution buvable : 26/08/1996
Motif de la demande :	Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
Renouvellement conjoint :	NORVIR 100 mg, comprimé pelliculé Boîte de 1 flacon de 30 (CIP : 344 075-1)
Date de l'AMM :	25/01/2010

Indication thérapeutique :

« NORVIR est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 (adultes et enfants de 2 ans et plus) ».

Posologie :

cf. RCP.

DONNÉES D'UTILISATION

Selon les données IMS (CMA novembre 2010), la spécialité NORVIR 100 mg, comprimé pelliculé a fait l'objet de 5 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative. La spécialité NORVIR 80 mg/ml, solution buvable, n'est pas suffisamment prescrite pour apparaître dans les panels de prescriptions dont nous disposons.

Données de prescription fournies par le laboratoire¹

- NORVIR est utilisé dans 99,8% en tant que potentialisateur d'autres inhibiteurs de la protéase (IP) et à 0,02% comme agent rétroviral (uniquement en renouvellement chez des patients dont la trithérapie a été initiée il y a plusieurs années et qui continuent de recevoir NORVIR).
- NORVIR est associé à la majorité des IP. L'atazanavir (REYATAZ) reste l'un des seuls IP qui soit parfois prescrit non associé au ritonavir : il représente 94% de l'utilisation d'un IP sans NORVIR.

ACTUALISATION DES DONNÉES CLINIQUES

Efficacité

Le ritonavir (NORVIR) est le plus souvent utilisé à faible dose comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de la protéase (IP).

Les spécialités co-administrées avec une faible dose de ritonavir dans le traitement de l'infection par le VIH, inscrites dans les 5 dernières années et les études évaluées par la Commission de la Transparence dans le cadre de ces inscriptions sont les suivantes :

- PREZISTA (darunavir) : avis de la Commission du 4 juillet 2007 (étude POWER 1, 131 patients - POWER 2, 124 patients - essai POWER 3, 334 patients); 10 juin 2009 (étude ARTEMIS, 689 patients - étude TITAN, 595 patients) et 2 décembre 2009 (étude DELPHI, 80 patients);
- APTIVUS (tipranavir) : avis de la Commission du 12 avril 2006 (études RESIST 1 et RESIST 2, 1 159 patients) et du 10 mars 2010 (étude 1182.14, 115 patients);
- REYATAZ (atazanavir) : avis de la Commission du 11 juin 2008 (étude de bioéquivalence, 44 patients), 8 juillet 2009 (étude CASTLE AI424-138, 883 patients) et du 22 septembre 2010 (études post-inscription : étude YSATIS 578 patients et étude à partir de la base FHDH - 27 757 patients retenus).

Tolérance

L'analyse des données internationales de tolérance (PSUR) a mis en évidence de nouveaux risques ayant conduit à une actualisation du Résumé des Caractéristiques du Produit :

Mises à jour d'octobre 2006

- Mises en garde : paragraphe sur le risque d'hépatotoxicité suite à la prise de tipranavir avec 200 mg de ritonavir.

Mises à jour de janvier 2008

- Interactions médicamenteuses :
 - ajout d'un paragraphe sur l'inhibition de l'activité du CYP3A4
 - ajout rosuvastatine et bupropion

* Inhibiteurs de protéase.

** Antirétroviraux.

1 - Rapport Morfat Octobre 2017 (V1.0) - Place dans la stratégie thérapeutique Morlat (p.14).

2 - 7 DCI commercialisées au **XX/XX/201X**.

- ajout d'everolimus à la liste des immunosuppresseurs
- ajout de vincristine et vinblastine à la liste des anticancéreux.

- Précautions d'emploi :
 - ajout de l'allongement de l'intervalle PR.

- Données pharmacologiques :
 - ajout de l'allongement de l'intervalle QT.

- Contre-indications :
 - ajout de l'interaction avec le voriconazole
 - ajout d'ergonovine et methylergonovine.

Mises à jour de mars 2009

- Contre-indications :
 - ajout de blonaserin, salmeterol et sildenafil utilisés dans le traitement de l'HTA
 - ajout de St. John's Wort, de la lovastatine et de la simvastatine.

- Précautions d'emploi : changement de « *Pneumocystis carinii pneumonia* » par « *Pneumocystis jiroveci pneumonia* ».

RÉÉVALUATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU

La Commission rappelle qu'en France le ritonavir (NORVIR) n'est recommandé dans la prise en charge du VIH qu'en tant que potentialisateur de la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (IP) et qu'il n'est plus recommandé pour ses propriétés d'inhibiteur de protéase. Dans le cadre de cette utilisation, les nouvelles études ayant évalué NORVIR comme potentialisateur d'autres IP ont été prises en compte par la Commission de la Transparence lors de l'inscription de ces spécialités¹. Les données acquises de la science sur l'infection par le VIH et ses modalités de prise en charge ont été également prises en compte³. Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence (avis de la CT du 8 novembre 2006) : L'infection par le VIH est une pathologie grave qui entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital. Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH. Le rapport efficacité/effets indésirables est important, en association d'autres antirétroviraux. Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Il existe des alternatives médicamenteuses. Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnements :

La solution buvable est conditionnée sous forme de 5 flacons de 90 ml. Selon la firme, un conditionnement de NORVIR de 1 flacon de 90 ml est en cours d'enregistrement à l'EMA, pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence.

Le conditionnement de NORVIR comprimé pelliculé est adapté à une durée de traitement d'un mois dans le cadre d'une administration en tant que potentialisateur d'un IP à la posologie de 100 mg ou 200 mg par jour.

Taux de remboursement : 100 %.

Ritonavir Mylan 100 mg est générique de Norvir 100 mg, comprimé pelliculé. Médicament inscrit au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ritonavir Mylan 100 mg, comprimé pelliculé.

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de ritonavir.

Excipient à effet notoire.

Chaque comprimé pelliculé contient 87,75 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé jaune en forme de gélule d'environ 19,1 mm x 10,2 mm, portant l'inscription « M163 » sur une face tandis que l'autre face est lisse.

4 INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le ritonavir est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 (adultes et enfants de 2 ans et plus).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ritonavir Mylan doit être administré par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique

Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéase, le Résumé des Caractéristiques du Produit 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

Amprénavir 600 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour. Atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour. Fosamprenavir 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).

Saquinavir 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour chez les patients pré-traités avec des antirétroviraux (ARV).

Chez les patients naïfs d'ARV, initiation du traitement par saquinavir 500 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis saquinavir 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.

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 Résumé des Caractéristiques du Produit 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 Résumé des Caractéristiques du Produit des autres inhibiteurs de protéase approuvés pour une co-administration avec le ritonavir.

Populations particulières

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 chez les patients insuffisants rénaux est improbable. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'inhibiteur de protéase co-administré avec le ritonavir pour les informations spécifiques relatives à la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale.

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'IP 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'IP co-administré pour des informations spécifiques relatives à la posologie chez cette population de patients.

Ritonavir administré comme agent antirétroviral

Adultes

La dose recommandée de ritonavir est de 600 mg (6 comprimés) deux fois par jour (soit 1 200 mg par jour).

Une augmentation progressive de la dose de ritonavir pendant la phase initiale de traitement peut aider à améliorer la tolérance. Le traitement doit être initié à 300 mg (3 comprimés) deux fois par jour pendant trois jours et augmenté par doses de 100 mg (1 comprimé) deux fois par jour jusqu'à 600 mg deux fois par jour sur une période ne dépassant pas 14 jours. Les patients ne doivent pas rester à la dose de 300 mg deux fois par jour pendant plus de 3 jours.

Enfants et adolescents (âgés de 2 ans et plus)

La posologie recommandée de ritonavir est de 350 mg/m² par voie orale deux fois par jour et ne doit pas dépasser 600 mg deux fois par jour. La dose de ritonavir doit être initialement de 250 mg/m² puis augmentée à intervalle de 2 à 3 jours de 50 mg/m² deux fois par jour (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de Norvir 80 mg/ml solution buvable).

Pour les enfants plus âgés, il est possible de remplacer la solution buvable par les comprimés pour le traitement d'entretien.

Tableau de conversion des doses de solution buvable en doses de comprimés pour les enfants

Dose de solution buvable	Dose de comprimés
175 mg (2,2 ml) deux fois par jour	200 mg le matin et 200 mg le soir
350 mg (4,4 ml) deux fois par jour	400 mg le matin et 300 mg le soir
437,5 mg (5,5 ml) deux fois par jour	500 mg le matin et 400 mg le soir
525 mg (6,6 ml) deux fois par jour	500 mg le matin et 500 mg le soir

Le ritonavir n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans en raison de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

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

Il n'existe pas à ce jour de données spécifiques pour cette catégorie de patients, c'est pourquoi aucune recommandation spécifique de posologie ne peut être formulée. La clairance rénale du ritonavir est négligeable ; par conséquent, il n'est pas attendu d'observer une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients ayant une insuffisance rénale. Le ritonavir étant fortement lié aux protéines, il est improbable qu'il soit éliminé en quantité significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique

Le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Les données de pharmacocinétique montrent qu'aucun ajustement posologique ne paraît nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Le ritonavir ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du ritonavir chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés de Ritonavir Mylan doivent être administrés oralement et être pris au cours d'un repas.

Les comprimés de Ritonavir Mylan doivent être avalés entiers, sans les mâcher, ni les couper, ni les broyer.

¹ - Source NADIS S2 2010. Panel hospitalier regroupant les données sur 11 000 patients infectés par le VIH.

² - Avis de la commission de la transparence relatifs aux spécialités PREZISTA (darunavir), RAYATAZ (atazanavir) et APTIVUS (tipranavir).

³ - Yémi P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. Recommandations du groupe d'experts (www.sante.gouv.fr).

4.3 Contre-indications

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

Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (IP), se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase co-administré pour des informations sur les contre-indications.

Le ritonavir ne doit pas être administré chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée, qu'il soit utilisé à doses thérapeutiques comme agent antirétroviral ou à faibles doses comme potentialisateur pharmacocinétique.

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. 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.

L'effet modulateur enzymatique du ritonavir peut être dépendant de la dose. Pour certains médicaments, les contre-indications peuvent être plus pertinentes lorsque le ritonavir est utilisé comme agent antirétroviral que comme potentialisateur pharmacocinétique (par ex. rifabutine et voriconazole).

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, piroxicam, propoxyphène	Augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine, piroxicam 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	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, encainide, flécaïnide, propafénone, quinidine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone, bépridil, dronédarone, encainide, 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.
Antifongique	Voriconazole	L'utilisation concomitante de ritonavir (400 mg deux fois par jour et plus) et de voriconazole est contre-indiquée en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du voriconazole et d'une possible perte d'efficacité du médicament (voir rubrique 4.5).
Antihistaminiques	Astémizole, terféndine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terféndine 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 et 4.5).
Antimycobactérien	Rifabutine	L'utilisation concomitante de ritonavir (500 mg deux fois par jour) administré comme agent antirétroviral et de rifabutine entraîne une augmentation des concentrations sériques de rifabutine et du risque d'effets indésirables, notamment d'uvéïte (voir rubrique 4.4). Les recommandations d'utilisation du ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique avec la rifabutine figurent à la rubrique 4.5.
Antipsychotiques/ Neuroleptiques	Lurasidone Clozapine, pimozide	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). 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.
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine, majorant le risque de myopathies, notamment de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).
Inhibiteurs de la PDE5	Avanafil Sildénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques d'avanafil (voir rubriques 4.4 et 4.5). 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 (<i>Hypericum perforatum</i>), 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

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.

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Lorsque 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'IP co-administré et donc de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'IP concerné.

Ritonavir administré comme agent antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique

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’amyrase ou de la lipase sérique) évocateurs de pancréatite surviennent. Un patient qui présente ces signes ou symptômes doit être évalué et le traitement par ritonavir 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) 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 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 en particulier 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 2^e ou 3^e 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

Ritonavir administré comme agent antirétroviral

Les mises en garde et précautions suivantes doivent être prises en considération lorsque 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’IP co-administré, et donc de consulter la rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l’IP 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 voire de rhabdomyolyse. Lorsque du 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 Résumé des Caractéristiques du Produit 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 Résumé des Caractéristiques du Produit du délamanide).

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique

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

Se reporter à la rubrique 4.5 pour une description des mécanismes connus et potentiels qui contribuent au profil d’interactions des IP. Consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit de l’IP dont la pharmacocinétique est amplifiée par le ritonavir.

Saquinavir

Les doses de ritonavir ne doivent pas être supérieures à 100 mg deux fois par jour. Il a été observé que des doses plus élevées étaient associées à une incidence accrue d’effets indésirables. La co-administration de saquinavir et de ritonavir a entraîné des effets indésirables sévères, essentiellement une acidocétose diabétique et des troubles hépatiques, notamment chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante.

Saquinavir/ritonavir ne doit pas être co-administré avec la rifampicine, en raison d’un risque d’hépatotoxicité sévère (se traduisant par une augmentation des transaminases hépatiques) lorsque les trois médicaments sont administrés simultanément (voir rubrique 4.5).

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 de sécurité 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 Résumé des Caractéristiques du Produit de l’atazanavir.

Excipients

Ce médicament contient 87,75mg de sodium par comprimé. Cette caractéristique doit être prise en compte par les patients suivant un régime pauvre en sodium.

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

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou comme agent antirétroviral

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 glyconridation 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 Résumé des Caractéristiques du Produit 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 délavirdine, éfavirenz, 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.

Interactions médicamenteuses – Ritonavir et inhibiteurs de protéase

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Médicament évalué	ASC	C _{min}
Amprénavir	600 /12h	100 /12h	Amprénavir ²	↑ 64 %	x 5
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'amprénavir par inhibition du CYP3A4. Les études cliniques ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'association d'amprénavir 600 mg deux fois par jour et de ritonavir 100 mg deux fois par jour. Le ritonavir en solution buvable ne doit pas être co-administré avec l'amprénavir solution buvable chez l'enfant en raison du risque de toxicité des excipients contenus dans les deux formulations. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'amprénavir.					
Atazanavir	300 /24 h	100 /24 h	Atazanavir	↑ 86 %	↑ x11
			Atazanavir ¹	↑ x2	↑ x3 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 deux fois par jour chez des patients non naïfs de traitement antirétroviral. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'atazanavir.					
Darunavir	600, unique	100 /12h	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 Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.					
Fosamprenavir	700 /12h	100 /12h	Amprénavir	↑ x2,4	↑ x11
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'amprénavir (à partir du fosamprenavir) par inhibition du CYP3A4. Le fosamprenavir 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 fosamprenavir 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 fosamprenavir. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du fosamprenavir.					

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'amprénavir 200 mg deux fois par jour en monothérapie. 3. Sur la base d'une comparaison croisée avec l'indinavir 800 mg trois fois par jour en monothérapie. 4. Sur la base d'une comparaison croisée avec le saquinavir 600 mg trois fois par jour en monothérapie.

Indinavir	800 /12 h	100 /12 h	Indinavir ³	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 /12 h	400 /12 h	Indinavir ³	↔	↑ x 4
			Ritonavir	↔	↔

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	1 250 /12h	100 /12 h	Nelfinavir	↑ 20 %	ND
				à 39 %	
750, unique	500 /12 h		Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔

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.

Saquinavir	1 000 /12h	100 /12 h	Saquinavir ⁴	↑ x 15	↑ x 5
			Ritonavir	↔	↔
400 /12 h	400 /12 h		Saquinavir ⁴	↑ x 17	ND
			Ritonavir	↔	↔

Le ritonavir augmente les concentrations sériques de saquinavir par inhibition du CYP3A4. Le saquinavir ne doit être administré qu'en association avec le ritonavir. L'association de ritonavir 100 mg deux fois par jour et de saquinavir 1000 mg deux fois par jour permet d'obtenir une exposition systémique au saquinavir sur 24 heures égale ou supérieure à celle obtenue avec le saquinavir 1 200 mg trois fois par jour sans ritonavir.

Dans une étude évaluant l'interaction de 600 mg de rifampicine administrés une fois par jour et de 1000 mg de saquinavir avec 100 mg de ritonavir administrés deux fois par jour chez des volontaires sains, il a été mis en évidence une toxicité hépatocellulaire sévère avec une augmentation des transaminases de plus de 20 fois par rapport à la limite supérieure de la normale après 1 à 5 jours de co-administration. En raison du risque de toxicité hépatique sévère, l'association saquinavir/ritonavir ne doit pas être co-administrée avec la rifampicine.

Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du saquinavir.

Tirpanavir	500 /12 h	200 /12 h	Tirpanavir	x 11	x 29
			Ritonavir	↓ 40 %	ND

Le ritonavir augmente les concentrations sériques du tirpanavir par inhibition du CYP3A. Le tirpanavir 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 tirpanavir 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 tirpanavir.

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

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Médicament évalué	ASC	C _{min}
Didanosine	200 /12 h	600 /12 h	Didanosine	↓ 13 %	↔
Comme il est recommandé de prendre le ritonavir au cours d'un repas et que la didanosine doit être prise à jeun, un intervalle de 2,5 h doit être respecté entre la prise des deux médicaments. Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la posologie.					
Délavirdine	400 /8 h	600 /12 h	Délavirdine ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50 %	↑ 75 %
Par comparaison avec les données historiques, la pharmacocinétique de la délavirdine n'a pas semblé être modifiée par le ritonavir. En cas d'association avec la délavirdine, une réduction des doses de ritonavir peut être envisagée.					
Éfavirenz	600 /24 h	500 /12 h	Éfavirenz	↑ 21 %	
			Ritonavir	↑ 17 %	
Une fréquence plus élevée d'effets indésirables (par ex. vertiges, nausées, paresthésies) et d'anomalies des constantes biologiques (élévation des enzymes hépatiques) a été observée en cas d'administration concomitante d'éfavirenz et de ritonavir à doses thérapeutiques.					

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 Résumé des Caractéristiques du Produit du maraviroc.		

Névirapine	200 /12 h	600 /12 h	Névirapine ↔	↔
			Ritonavir ↔	↔
	L'administration concomitante de ritonavir et de névirapine n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique de la névirapine ou du ritonavir.			
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.			
Zidovudine	200 /8 h	300 /6 h	Zidovudine ↓ 25%	ND
	Le ritonavir peut induire la glycuronidation de la zidovudine, entraînant une légère diminution des concentrations de zidovudine. Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la posologie.			

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 ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C _{max}
--------------------------	---------------------------------------	------------------------	---	--

Antagoniste des récepteurs α₁-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, piroxicam, propoxyphène La co-administration de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de péthidine, de piroxicam 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.

Méthadone¹ 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, encainide, flécaïnide, propafénone, quinidine L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'encainide, 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, 3j	↑ 86%	ND
	0,4, dose orale unique	200/12 h, 13j	↑ 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).

ND : Non déterminée.

1. Sur la base d'une comparaison en groupes parallèles.

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

Afatinib	20 mg, dose unique	200 /12 h/ 1 h avant	↑ 48%	↑ 39%	
	40 mg, dose unique	200 /12 h/ co-administré	↑ 19%	↑ 4%	
	40 mg, dose unique	200 /12 h/ 6 h après	↑ 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.

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 à 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.

Vénétoclax Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant 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 inhibiteurs puissants du CYP3A (se reporter au RCP de vénétoclax pour les instructions posologiques).

Anticoagulants

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 unique	5, dose	400 /12 h			
S-warfarine			↑ 9%	↓ 9%	
R-warfarine			↓ 33%	↔	

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 glucuroconjugaison, 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 /12h	↑ 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 Résumé des Caractéristiques du Produit de la colchicine.			
------------	---	--	--	--

Antihistaminiques

Astémizole, terféndine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terféndine, 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	150 par jour	500/12 h	↑ x 4	↑ x 2,5
Métabolite 25- <i>O</i> -desacétyl rifabutine			↑ x 38	↑ x 16

En raison de l'augmentation importante de l'ASC de la rifabutine, l'administration concomitante de rifabutine et de ritonavir à doses thérapeutiques est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). 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 Résumé des Caractéristiques du Produit 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 /12h	400 /12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 /12h	100 /12h	↓ 39%	↓ 24%

L'utilisation concomitante de ritonavir à doses thérapeutiques et de voriconazole est **contre-indiquée** en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du voriconazole (voir rubrique 4.3). 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 Résumé des Caractéristiques du Produit de la bédaquiline).			
-------------	--	--	--	--

Clarithromycine	500 /12h	200 /8h	↑ 77%	↑ 31%
Métabolite 14-OH clarithromycine			↓ 100%	↓ 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 Résumé des Caractéristiques du Produit 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 /12h	↑ x3,4	↑ 55%
	Le ritonavir inhibe le métabolisme du kétoconazole médié par le CYP3A. Étant 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 /12h	↓ 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-gp 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

Dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, méthyl-ergonovine	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).			
---	---	--	--	--

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 béclométhasone), 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 /12h ↑ 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.

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 mexilétiline 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.

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique

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

Inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H2

Les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2 (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 Résumé des Caractéristiques du Produit 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 (6 100 naissances vivantes) de femmes enceintes a été exposé au ritonavir, dont 2 800 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). Le ritonavir 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 infectées par le VIH ne doivent en aucun cas allaiter leurs enfants si elles sont traitées par ritonavir.

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

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique

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.

Ritonavir administré comme agent antirétroviral

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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
Affections du système nerveux	Rare	Hyperglycémie
	Très fréquent	Dysgueusie, paresthésies buccales et périphériques, céphalées, vertiges, neuropathie périphérique
Affections oculaires	Fréquent	Insomnies, anxiété, confusion, troubles de l'attention, syncopes, convulsions
	Fréquent	Vision trouble
Affections cardiaques	Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension dont hypotension orthostatique, froidure 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 gastro-œsophagien, pancréatite

Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatite (dont augmentation des ALAT, des ASAT, des γ GT), hyperbilirubinémie (incluant un ictere)
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
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	Élévation de l'amylase, baisse des taux de thyroxine (T4) 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 ictere 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) 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 du ritonavir 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 – voir Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.8 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 1 500 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 : antirétroviraux à usage systémique, inhibiteurs de protéase, Code ATC : J05AE03.

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique

La potentialisation de la 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 généralement atteinte avec des doses de ritonavir de 100 mg par jour à 200 mg deux fois par jour et dépend de l'inhibiteur de protéase co-administré. Pour plus d'informations sur les effets du ritonavir sur le métabolisme des inhibiteurs de protéase co-administrés, se reporter à la rubrique 4.5 et au Résumé des Caractéristiques du Produit des IP co-administrés.

Ritonavir administré comme agent antirétroviral

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.

Le ritonavir (autorisé en 1996) a été le premier inhibiteur de protéase dont l'efficacité a été prouvée au cours d'une étude avec des critères d'évaluation cliniques. Cependant, du fait de ses propriétés inhibitrices du métabolisme, le ritonavir est principalement utilisé en pratique clinique comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.2).

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 3^e 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 3^e 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 3^e 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 2^e ou 3^e 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 Résumé des Caractéristiques du Produit 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

Les effets du ritonavir (seul ou en association avec d'autres agents antirétroviraux) sur les marqueurs biologiques de l'activité virale tels que le nombre des cellules CD4 et l'ARN viral ont été étudiés dans plusieurs études menées chez des patients infectés par le VIH-1. Les études suivantes sont les plus importantes.

Chez l'adulte

Une étude contrôlée du ritonavir réalisée en 1996 chez des patients infectés par le VIH-1, déjà traités avec des analogues nucléosidiques et dont le nombre des cellules CD4 est inférieur ou égal à 100 cellules/ μ l a montré une réduction de la mortalité et des événements indicateurs du SIDA. La diminution moyenne de l'ARN viral après 16 semaines a été de -0,79 \log_{10} (diminution moyenne maximale : 1,29 \log_{10}) dans le groupe traité par ritonavir contre -0,01 \log_{10} pour le groupe témoin. Les nucléosides les plus fréquemment utilisés dans cette étude étaient la zidovudine, la stavudine, la didanosine et la zalcitabine.

Dans une étude réalisée en 1996 chez des patients dont l'infection par le VIH-1 était moins avancée (CD4 200-500 cellules/ μ l) et n'ayant pas suivi de traitement antirétroviral préalable, le ritonavir administré seul ou en association avec la zidovudine a réduit la charge virale plasmatique et augmenté le nombre de cellules CD4. La modification du taux moyen de l'ARN viral après 48 semaines fut de -0,88 \log_{10} dans le groupe traité par ritonavir contre -0,66 \log_{10} pour le groupe traité par association ritonavir + zidovudine et -0,42 \log_{10} pour le groupe traité par zidovudine.

La poursuite du traitement par le ritonavir doit être évaluée à l'aide de la charge virale du fait de la possibilité d'émergence de résistance (voir rubrique 4.1).

Chez l'enfant

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, naîfs de traitement par inhibiteur de protéase et lamivudine, âgés de 4 semaines à 2 ans ont reçu 350 ou 450 mg/m² de ritonavir toutes les 12 heures en administration concomitante avec 160 mg/m² 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 \leq 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, naîfs de traitement par inhibiteur de protéase et par lamivudine et/ou stavudine, ont reçu 350 ou 450 mg/m² 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/m², ont atteint une réduction des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 de \leq 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	600 mg deux fois par jour
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
ASC ^{12 ou 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8	~3 à 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

1 - Valeurs exprimées en moyennes géométriques.

Note : le ritonavir a été dosé après un repas pour tous les groupes étudiés.

Effets de l'alimentation sur l'absorption orale

La prise d'aliments diminue légèrement la biodisponibilité du comprimé de ritonavir. L'administration d'une dose unique de 100 mg de comprimé de ritonavir 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_d/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 (¹⁴C) 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.

Métabolisme

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 est improbable chez les patients insuffisants rénaux.

Population 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/m² 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/m² deux fois par jour chez les patients enfants étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 600 mg (environ 330 mg/m²) deux fois par jour. Pour les doses étudiées, la clairance orale du ritonavir (Cl/F/m²) 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/m² 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/m²) deux fois par jour. Pour les doses étudiées, la clairance orale du ritonavir (Cl/F/m²) diminuait avec l'âge avec des valeurs médianes de 9,0 L/h/m² chez les enfants de moins de 3 mois, 7,8 L/h/m² chez les enfants de 3 à 6 mois et 4,4 L/h/m² chez les enfants de 6 à 24 mois.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité répétée 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 rétinienne seraient secondaires à une phospholipidose. Cependant, les essais cliniques n'ont révélé aucune altération oculaire indulte 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* (Ames utilisant *S. typhimurium* et *E. coli*, test sur le lymphome de la souris, test du micronucleus sur la souris et aberrations chromosomiques sur cultures de lymphocytes humains).

Des études de cancérogénèse 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
Silice colloïdale anhydre
Chlorure de sodium
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogols
Hydroxypropylcellulose
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Silice colloïdale anhydre
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Utiliser dans les 100 jours après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) fermé par un bouchon sécurisé en polypropylène avec déshydratant intégré. 30 comprimés pelliculés.

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

EU/1/17/1242/001 - 34009 301 223 7 2 : RITONAVIR MYLAN 100 mg, comprimé pelliculé - Flacon (PEHD) - Boîte de 30 comprimés.

Prix public TTC en attente d'obtention (honoraire de dispensation 1,02 € compris) : X,XX€/ CTJ XXXX. Remb. Séc. Soc. à 100 % - Collect.

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10 novembre 2017

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10 novembre 2017.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

MYLAN S.A.S.

117 allée des Parcs 69800 SAINT-PRIEST - France.

Information médicale : 0 800 12 35 50 (appel et service gratuits).

DATE DE RÉVISION : décembre 2017.

