

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrNORVIR®

ritonavir
comprimés enrobés à 100 mg

PrNORVIR®

ritonavir
solution buvable à 80 mg/mL

PrNORVIR® SEC

ritonavir
capsules élastiques molles à 100 mg

Inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1

Date de préparation :
9 août 1996

Date de la dernière révision :
le 18 décembre 2012

N° de contrôle : 173634

Date de révision :
le 21 juillet 2014

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS SECONDAIRES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	35
SURDOSAGE	38
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	44
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	45
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	47
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	47
ÉTUDES CLINIQUES	47
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	53
MICROBIOLOGIE.....	58
TOXICOLOGIE	59
RÉFÉRENCES	69
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	71
^{PR} NORVIR® en comprimés enrobés	71
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	76
^{PR} NORVIR® en solution buvable.....	76
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	81
^{PR} NORVIR® SEC en capsules élastiques molles	81

Pr **NORVIR**[®]
ritonavir

Pr **NORVIR**[®] SEC
ritonavir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
orale	comprimés enrobés — 100 mg solution buvable – 80 mg/mL capsules élastiques molles –100 mg	Monolaurate de sorbitane/laurate de sorbitane. éthanol, huile de ricin polyoxyl-35, propylèneglycol. éthanol, huile de ricin polyoxyl-35. <i>La liste complète des ingrédients non médicinaux figure à la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NORVIR[®] (ritonavir) en comprimés enrobés, NORVIR[®] (ritonavir) en solution buvable et NORVIR[®] SEC (ritonavir) en capsules élastiques molles sont indiqués en association avec d'autres antirétroviraux dans :

- le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), quand un tel traitement est justifié.

Chez les patients atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé, cette indication est fondée sur les résultats d'une étude ayant montré une diminution de la mortalité et des manifestations liées au sida chez les patients recevant NORVIR. La durée médiane du suivi de cette étude était de six mois. Les bienfaits cliniques d'un traitement plus long par NORVIR ne sont pas connus.

Chez les patients atteints de la maladie à un stade moins avancé, cette indication est fondée sur les changements dans les marqueurs de substitution observés au cours d'études qui ont évalué des patients recevant NORVIR seul ou en association avec d'autres antirétroviraux (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans)

Au cours des études cliniques portant sur NORVIR, le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour établir si leur réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes. En général, il convient d'administrer NORVIR avec prudence et d'en surveiller étroitement les effets chez les personnes âgées, vu la fréquence plus grande d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections ou de pharmacothérapies concomitantes.

Pédiatrie (enfants de 2 à 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité de NORVIR n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans. Bien qu'on ait beaucoup moins de données sur les patients infectés par le VIH âgés de 2 à 16 ans, le tableau d'effets secondaires observé au cours d'une étude clinique et après la commercialisation est semblable au tableau observé chez les patients adultes.

CONTRE-INDICATIONS

Lors de l'administration de NORVIR (ritonavir) en comprimés enrobés, de NORVIR (ritonavir) en solution buvable et de NORVIR SEC (ritonavir) en capsules élastiques molles en concomitance avec d'autres inhibiteurs de la protéase, consulter la monographie de ces derniers, y compris les contre-indications.

- NORVIR est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à NORVIR ou à l'un ou plusieurs des ingrédients qui le composent. Pour obtenir une liste complète, consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- L'administration de NORVIR est contre-indiquée en association avec les médicaments énumérés dans le **tableau 1** (voir également **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves**), car NORVIR pourrait entraîner l'inhibition du métabolisme de ces médicaments au niveau de la CYP3A et possiblement induire des effets secondaires graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, telles que arythmies, sédation prolongée ou accrue et dépression respiratoire.

Tableau 1. Médicaments contre-indiqués en association avec NORVIR

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec NORVIR	Commentaires cliniques
Antagonistes des récepteurs alpha ₁ -adrénergiques	alfuzosine	CONTRE-INDIQUÉE vu le risque de réactions graves, comme l'hypotension. (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 5).
Antiarythmiques	amiodarone, bépridil ¹ , flécaïnide,	CONTRE-INDIQUÉS vu le risque de

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec NORVIR	Commentaires cliniques
	propafénone, quinidine	réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Antibiotiques	acide fusidique	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque d'augmentation des effets secondaires associés à l'acide fusidique, comme l'hépatite ou la myélosuppression
Anticoagulants	rivaroxaban	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, ce qui peut entraîner un risque de saignements accrus.
Antifongiques	voriconazole	CONTRE-INDIQUÉ vu la réduction significative des concentrations plasmatiques du voriconazole et de la perte possible de son effet thérapeutique (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Données chez l'humain, Pharmacocinétique, Tableau 13).
Antihistaminiques	astémizole ¹ , terféndine ¹	CONTRE-INDIQUÉS vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Dérivés de l'ergot	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine ¹	CONTRE-INDIQUÉES vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme l'intoxication aiguë par l'ergot se caractérisant par des vasospasmes et l'ischémie des tissus.
Modificateurs de la motilité gastro-intestinale	cisapride ¹	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Produits à base de plantes médicinales	millepertuis (herbe de Saint-Jean ou <i>Hypericum perforatum</i>)	CONTRE-INDIQUÉ, car il risque d'entraîner une baisse de la réponse virologique, voire une résistance à NORVIR ou à la classe des inhibiteurs de la protéase.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine	CONTRE-INDIQUÉES, car elles risquent d'entraîner des réactions graves, notamment de myopathie, dont la rhabdomyolyse.
Agonistes des récepteurs β-adrénergiques à action prolongée	salmétérol	CONTRE-INDIQUÉ, car il peut accroître le risque de survenue d'effets secondaires cardiovasculaires associés au salmétérol.
Neuroleptiques	pimozide	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5)	sildénafil ² , seulement lorsque ce dernier est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque accru d'effets secondaires associés aux inhibiteurs de la PDE5, notamment hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme.

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec NORVIR	Commentaires cliniques
	vardénafil	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque accru d'effets secondaires associés aux inhibiteurs de la PDE5, notamment hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme.
Sédatifs/hypnotiques	midazolam, triazolam	CONTRE-INDIQUÉS vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, telles la prolongation ou l'augmentation de la sédation ou la dépression respiratoire.
<p>1 Ces produits ne sont plus commercialisés au Canada. 2 Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour l'administration concomitante de sildénafil et de NORVIR chez les patients présentant une dysfonction érectile.</p>		

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- Il faut envisager le diagnostic de pancréatite si on observe des symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des valeurs anormales des analyses de laboratoire (comme une augmentation des valeurs de la lipase ou de l'amylase sériques) qui évoquent la pancréatite. Les patients qui présentent ces signes ou symptômes doivent faire l'objet d'une évaluation; en présence d'un diagnostic de pancréatite, on doit cesser l'administration de NORVIR (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Pancréatite**).

Généralités

Lors de l'administration de NORVIR (ritonavir) en comprimés enrobés, de NORVIR (ritonavir) en solution buvable et de NORVIR SEC (ritonavir) en capsules élastiques molles en concomitance avec d'autres inhibiteurs de la protéase, consulter la monographie de ces derniers, y compris la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

En raison des effets possibles de NORVIR sur le métabolisme hépatique de certains médicaments, l'administration de NORVIR en concomitance avec certains antihistaminiques non sédatifs, antiarythmiques ou sédatifs hypnotiques risque d'entraîner des effets secondaires potentiellement graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

NORVIR inhibe l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A) tant in vitro qu'in vivo. Il inhibe également la CYP2D6 in vitro, mais dans une moindre mesure que la CYP3A. L'administration

concomitante de NORVIR et de médicaments principalement métabolisés par la CYP3A ou la CYP2D6 peut se traduire par l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces derniers, ce qui risque d'augmenter ou de prolonger l'effet thérapeutique et les effets secondaires de ces médicaments (voir **CONTRE-INDICATIONS, Tableau 1** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5**).

On a signalé des effets secondaires sur l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux quand NORVIR a été administré avec le disopyramide, la mexilétine, la néfazodone, la fluoxétine ou des β -bloquants. On n'a pas exclu la possibilité d'une interaction médicamenteuse.

Des rapports postcommercialisation font état d'interactions médicamenteuses entre NORVIR et l'itraconazole, notamment une augmentation des concentrations plasmatiques de l'itraconazole, lorsqu'ils ont été administrés en concomitance.

En raison de l'inhibition de la CYP3A par NORVIR, l'administration concomitante de NORVIR et de la quétiapine entraîne une augmentation des concentrations de quétiapine. Des effets secondaires liés à la quétiapine, graves ou pouvant mettre la vie du patient en danger, ont été signalés. NORVIR ne doit pas être administré en association avec la quétiapine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Antimycobactériens

Il ne faut pas administrer de saquinavir et NORVIR simultanément avec de la rifampine, à cause du risque d'hépatotoxicité grave (élévation du taux de transaminases hépatiques) lié à l'administration concomitante de ces trois médicaments.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

L'administration concomitante de NORVIR et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut être prudent lorsqu'on prescrit un inhibiteur de la protéase du VIH, y compris NORVIR, à des patients qui reçoivent d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui sont également métabolisés par la CYP3A4 (p. ex., l'atorvastatine). Bien que l'élimination de la rosuvastatine ne soit pas dépendante de la CYP3A, on a observé une augmentation des concentrations de ce médicament lorsqu'il était administré en concomitance avec NORVIR. L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris NORVIR, peut accroître le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse.

Réactions allergiques

On a signalé des réactions allergiques, y compris urticaire, éruptions cutanées, bronchospasme et œdème de Quincke (angio-œdème). On a également signalé de rares cas d'anaphylaxie et de syndrome de Stevens-Johnson.

Toxicité pour les organes cibles

Des études de toxicologie effectuées sur des animaux de laboratoire ont permis de constater que certains organes présentaient des signes d'intoxication par suite d'une exposition médicamenteuse inférieure ou semblable à celle que l'on obtient chez les patients participant à des études cliniques sur NORVIR. Comme les études à long terme ont révélé qu'il y avait peu ou pas de marge de sécurité, il convient d'évaluer ces organes de façon périodique ou si des signes ou symptômes cliniques apparaissent durant le traitement (voir **TOXICOLOGIE**).

Administration concomitante avec le tipranavir

L'administration concomitante de tipranavir et de 200 mg de NORVIR a été associée à des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique, dont certains ont été mortels (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Consulter la monographie du tipranavir pour obtenir de plus amples renseignements.

Il faut doubler de prudence chez les patients atteints d'une hépatite B chronique ou co-infectés par le virus de l'hépatite C, à cause du risque accru d'hépatotoxicité.

Carcinogénèse et mutagénèse

Pour un bref exposé sur les études précliniques effectuées sur les animaux (voir **TOXICOLOGIE, Mutagénicité et Carcinogénicité**).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle PR

On a fait état de cas d'allongement asymptomatique de l'intervalle PR chez certains patients qui prenaient NORVIR. Des cas de bloc auriculoventriculaire du 2^e ou du 3^e degré ont été signalés chez des patients recevant NORVIR qui présentaient une cardiopathie structurale sous-jacente et des anomalies pré-existantes du système de conduction cardiaque ou qui recevaient des médicaments reconnus pour allonger l'intervalle PR (comme le vérapamil ou l'atazanavir). NORVIR doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Effets sur l'électrocardiogramme**).

Système endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes

L'emploi concomitant de NORVIR et de fluticasone ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par la CYP3A4 n'est pas recommandé à moins que les effets potentiels du traitement ne l'emportent sur le risque d'effets généraux liés à la corticothérapie.

Une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé a révélé que NORVIR augmentait significativement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant ainsi une réduction significative du taux de cortisol sérique. Des rapports

postcommercialisation ont fait état d'effets généraux liés à la corticothérapie tels que le syndrome de Cushing et la suppression de la fonction surrénalienne chez des patients qui recevaient en concomitance NORVIR et du budésonide ou du propionate de fluticasone par inhalation/voie intranasale (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5**).

Diabète sucré / Hyperglycémie

Au cours de la surveillance postcommercialisation, on a signalé l'apparition de nouveaux cas de diabète sucré, l'exacerbation d'un diabète sucré existant ainsi que l'hyperglycémie chez des patients infectés par le VIH qui recevaient un inhibiteur de la protéase. Chez certains patients, on a dû instaurer un traitement à l'insuline ou aux hypoglycémisants oraux, ou encore en modifier la dose. Dans certains cas, on a observé une acidocétose diabétique. L'hyperglycémie a persisté chez certains patients dont le traitement par les inhibiteurs de la protéase a été interrompu. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans le cadre de la pratique clinique, on ne peut en estimer la fréquence et on ne peut pas non plus établir une relation de cause à effet avec le traitement par les inhibiteurs de la protéase.

Redistribution ou accumulation des graisses corporelles

On a observé, chez des patients qui reçoivent un traitement antirétroviral, une redistribution ou une accumulation des graisses corporelles, y compris une obésité au niveau de la taille, une augmentation des graisses dorsocervicales (bosse de bison), une fonte des graisses en périphérie et au visage, un grossissement des seins ainsi qu'une apparence cushingoïde. On ignore, pour le moment, le mécanisme de cette redistribution ainsi que ses conséquences à long terme. On n'a pas établi de relation de cause à effet.

Anomalies lipidiques

L'administration de NORVIR, seul ou en association avec le saquinavir, a entraîné des augmentations substantielles des taux de triglycérides et de cholestérol totaux (voir **EFFETS SECONDAIRES, Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang**). Des analyses des triglycérides et du cholestérol doivent être menées avant d'entreprendre le traitement par NORVIR et à des intervalles réguliers durant le traitement. On doit traiter ces anomalies lipidiques de façon appropriée sur le plan clinique.

Système hématopoïétique

On a signalé une augmentation des saignements, y compris des hématomes cutanés et des hémarthroses spontanés, chez des patients atteints d'hémophilie de types A et B traités par les inhibiteurs de la protéase. Chez certains patients, on a donné un supplément de facteur VIII. Dans plus de la moitié des cas signalés, on a soit poursuivi, soit repris le traitement avec les inhibiteurs de la protéase. On n'a pas pu prouver l'existence d'un lien entre ces saignements et l'administration d'inhibiteurs de la protéase; toutefois, il faut surveiller étroitement la fréquence des saignements chez les patients qui reçoivent NORVIR.

Foie/voies biliaires/pancréas

Altération de la fonction hépatique

NORVIR est métabolisé principalement par le foie. Des études précliniques ont permis de reconnaître que le foie est un organe cible pour ce qui est de la toxicité (voir **TOXICOLOGIE**). On doit donc évaluer, à l'aide d'épreuves de laboratoire appropriées, la fonction hépatique au début du traitement et de façon périodique par la suite.

Il convient d'être prudent lorsque l'on administre NORVIR à des patients présentant une insuffisance hépatique.

Réactions hépatiques

On a noté des cas d'élévation du taux des transaminases hépatiques dépassant cinq fois la limite supérieure normale, d'hépatites cliniques et d'ictères chez des patients recevant NORVIR seul ou en association avec d'autres antirétroviraux (voir **EFFETS SECONDAIRES, Tableau 4**). Les risques d'élévation du taux des transaminases peuvent être plus élevés chez les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente. Par conséquent, il convient d'être prudent lorsque l'on administre NORVIR à des patients présentant une affection hépatique, une anomalie des enzymes hépatiques ou une hépatite.

Des rapports postcommercialisation font état de dysfonctionnement hépatique, y compris quelques décès. Ces cas sont généralement survenus chez les patients prenant de nombreux médicaments en même temps et (ou) présentant un sida à un stade avancé.

Pancréatite

On a observé des cas de pancréatite chez des patients recevant NORVIR, y compris chez ceux où une hypertriglycémie s'est installée. Dans certains cas, des décès sont survenus. Les risques de pancréatite et d'élévation du taux des triglycérides peuvent être plus élevés chez les patients atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé.

Il faut envisager le diagnostic de pancréatite si on observe des symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des valeurs anormales des analyses de laboratoire (comme une augmentation des valeurs de la lipase ou de l'amylase sériques) qui évoquent la pancréatite. Les patients qui présentent ces signes ou symptômes doivent faire l'objet d'une évaluation; en présence d'un diagnostic de pancréatite, on doit cesser l'administration de NORVIR.

Système immunitaire

Syndrome de reconstitution immunitaire

On a signalé des cas de syndrome de reconstitution immunitaire chez des patients infectés par le VIH qui recevaient un traitement antirétroviral d'association incluant NORVIR. Au cours de la

phase initiale du traitement, il est possible que les patients qui répondent au traitement antirétroviral présentent une réponse inflammatoire à une infection opportuniste asymptomatique ou résiduelle (comme une infection au complexe *Mycobacterium avium*, une infection à cytomégalovirus, une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* ou une tuberculose), qui peut commander une évaluation et un traitement plus poussés.

On a également fait état de la survenue de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow-Graves, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) dans le cadre de la reconstitution immunitaire, mais le temps d'apparition de ces maladies est plus variable et peut survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Système nerveux

On n'a pas établi si NORVIR pénètre le système nerveux central.

Fonction sexuelle/reproduction

Inhibiteurs de la PDE5

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on prescrit le sildénafil ou le tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile à des patients qui reçoivent NORVIR. Il faut s'attendre à ce que l'administration concomitante de NORVIR et de ces médicaments provoque une augmentation substantielle des concentrations de ceux-ci, ce qui peut conduire à une augmentation des effets secondaires liés à ces médicaments, comme l'hypotension, la syncope, les troubles visuels et le priapisme. L'administration concomitante de sildénafil et de NORVIR est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire. L'administration concomitante de vardénafil et de NORVIR est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5**).

Résistance/résistance croisée

Résistance

Des isolats du VIH-1 possédant une sensibilité réduite au ritonavir ont été sélectionnés in vitro. Une analyse génotypique de ces isolats a montré des mutations au niveau du gène codant de la protéase du VIH, aux acides aminés en position 84 (Ile à Val), 82 (Val à Phe), 71 (Ala à Val) et 46 (Met à Ile). On a étudié les modifications phénotypiques (n = 18) et génotypiques (n = 44) des isolats viraux de patients choisis et traités par NORVIR au cours des études de phase I et II, pendant 3 à 32 semaines. Les mutations de la protéase du VIH observées chez les isolats provenant de 41 patients semblaient se produire de manière ordonnée et par paliers; en séquence, ces mutations survenaient aux positions 82 (Val à Ala ou Phe), 54 (Ile à Val), 71 (Ala à Val ou Thr) et 36 (Ile à Leu). Elles étaient suivies de combinaisons de mutations au niveau des acides aminés de 5 positions spécifiques additionnelles.

On a mené, chez 18 patients, des analyses phénotypiques et génotypiques sur des virus libres isolés à partir du plasma, et 12 d'entre eux ont montré une sensibilité in vitro réduite au ritonavir.

Chez les 18 patients, on a constaté au moins une mutation au niveau du gène codant de la protéase virale. Même si la mutation 82 apparaît comme un facteur déterminant, elle est insuffisante pour conférer une résistance phénotypique. Cette résistance a été définie comme une diminution d'un facteur ≥ 5 de la sensibilité virale in vitro par rapport aux valeurs de départ. La signification clinique des changements phénotypiques et génotypiques associés au traitement par NORVIR reste à établir.

Résistance croisée

On a observé divers degrés de résistance croisée parmi les inhibiteurs de la protéase. Des isolats en série du VIH provenant de 6 patients traités par NORVIR ont révélé une diminution de la sensibilité in vitro au ritonavir. Toutefois, on n'a pas observé de baisse concordante de la sensibilité in vitro au saquinavir, quand ils sont comparés aux isolats de départ appariés. Par ailleurs, on a noté une diminution de la sensibilité in vitro à l'indinavir (facteur 8) dans les isolats de 2 de ces patients. Les isolats de 5 patients ont aussi fait l'objet d'une recherche de résistance croisée à l'amprénavir et au nelfinavir; dans les isolats de 2 patients, on a constaté une diminution de la sensibilité au nelfinavir (facteur 12 à 14); par contre, aucune baisse de la sensibilité à l'amprénavir n'a été notée. Il est peu probable qu'une résistance croisée entre NORVIR et les inhibiteurs de la transcriptase inverse se produise, car les enzymes cibles mises en jeu sont différentes. Un isolat résistant à la zidovudine (ZDV) ayant été testé in vitro a conservé une sensibilité complète au ritonavir.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Au mois de janvier 2012, on comptait au Registre des femmes enceintes recevant des antirétroviraux des déclarations prospectives faisant état de 3 860 expositions au ritonavir administré dans le cadre d'un traitement antirétroviral (1 567 expositions au cours du premier trimestre et 2 293 expositions au cours du deuxième et du troisième trimestres). Des anomalies congénitales sont survenues chez 35 des 1 567 (2,2 %) nouveau-nés vivants (premier trimestre d'exposition) et chez 59 des 2 293 (2,6 %) nouveau-nés vivants (deuxième et troisième trimestres d'exposition). La prévalence des anomalies congénitales après l'exposition au ritonavir à n'importe quel trimestre est comparable à celle observée dans la population générale.

Comme les études sur la reproduction animale ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est clairement indiqué.

Dans des études de fertilité chez le rat, il n'a pas été possible d'administrer des doses équivalentes à la dose thérapeutique suggérée chez l'humain en raison de l'apparition d'une toxicité hépatique. Le ritonavir n'a exercé aucun effet sur la fertilité de rats soumis à des expositions médicamenteuses équivalent à environ 40 % (mâles) et 60 % (femelles) de l'exposition obtenue avec la dose thérapeutique suggérée chez l'humain.

Aucune malformation liée au traitement n'a été observée quand le ritonavir était administré à des rates ou à des lapines gravides. La toxicité sur le développement observée chez le rat (résorptions précoces, diminution du poids corporel des fœtus et retards d'ossification chez le fœtus ainsi que variations du développement) s'est manifestée à des doses toxiques pour la mère, à une exposition équivalant à environ 30 % de l'exposition obtenue avec la dose thérapeutique suggérée. Une légère augmentation de l'incidence de cryptorchidie a aussi été notée chez le rat à une exposition équivalant à environ 22 % de l'exposition obtenue avec la dose thérapeutique suggérée.

La toxicité sur le développement observée chez le lapin (résorptions fœtales, diminution du nombre d'animaux par portée et diminution du poids corporel des fœtus) est aussi survenue à une dose toxique pour la mère, égale à 1,8 fois la dose thérapeutique suggérée selon un coefficient de conversion de la surface corporelle.

Registre des femmes enceintes recevant des antirétroviraux

Afin de surveiller les effets de NORVIR sur la femme enceinte et son fœtus, on a mis sur pied un registre des femmes enceintes recevant des antirétroviraux (*Antiretroviral Pregnancy Registry*). Les médecins sont priés d'inscrire leurs patientes à ce registre en composant le 1-800-258-4263 (service en anglais seulement).

Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH ne devraient pas allaiter leurs enfants afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH. On ignore si le ritonavir est excrété dans le lait maternel. À cause du risque de transmission du VIH et d'effets secondaires graves auquel pourrait être exposé le nourrisson allaité au sein, on recommande aux mères de **ne pas allaiter si elles sont traitées par NORVIR.**

Enfants (de 2 à 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité de NORVIR chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Bien qu'on ait beaucoup moins de données sur les patients infectés par le VIH âgés de 2 à 16 ans, le tableau d'effets secondaires observé au cours d'une étude clinique et après la commercialisation est semblable au tableau observé chez les patients adultes.

Toxicité chez les nouveau-nés prématurés

La solution buvable NORVIR ne doit pas être utilisée chez les nouveau-nés prématurés pendant la période suivant immédiatement la naissance en raison des effets toxiques possibles. La solution buvable NORVIR contient de l'alcool (43,2 % v/v) et du propylèneglycol (26,57 % p/v) comme excipients. Lorsqu'il est administré en concomitance avec du propylèneglycol, l'éthanol inhibe de manière compétitive le métabolisme du propylèneglycol, ce qui peut mener à des concentrations élevées. Les nouveau-nés prématurés peuvent courir un risque accru d'effets secondaires associés au propylèneglycol dû à leur capacité réduite de métaboliser le propylèneglycol, conduisant ainsi à une accumulation et à des effets secondaires potentiels. Il faut surveiller étroitement les nourrissons en vue de déceler des effets toxiques liés à la solution

buvable de ritonavir, incluant : hyperosmolalité, avec ou sans acidose lactique, toxicité rénale, dépression du SNC (incluant stupeur, coma et apnée), convulsions, hypotonie, arythmie et changements de l'ÉCG et hémolyse.

Les quantités totales d'alcool et de propylène glycol de tous les médicaments administrés aux nourrissons doivent être prises en considération afin d'éviter tout effet toxique provenant de ces excipients.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Au cours des études cliniques portant sur NORVIR, le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour établir si leur réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes. En général, il convient d'administrer NORVIR avec prudence et d'en surveiller étroitement les effets chez les personnes âgées, vu la fréquence plus grande d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections ou de pharmacothérapies concomitantes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

NORVIR a été associé à des élévations des taux de cholestérol, de triglycérides, de SGOT (AST), de SGPT (ALT), de GGT, de CK et d'acide urique. Des épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées avant d'entreprendre le traitement par NORVIR et à intervalles réguliers par la suite ou si des signes ou symptômes cliniques apparaissent durant le traitement. Pour obtenir de l'information détaillée sur les variations des résultats des analyses de laboratoire associées à d'autres antirétroviraux, le médecin doit consulter les monographies complètes de chacun de ces médicaments.

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lors de l'administration de NORVIR (ritonavir) en comprimés enrobés, de NORVIR (ritonavir) en solution buvable et de NORVIR SEC (ritonavir) en capsules élastiques molles en concomitance avec d'autres inhibiteurs de la protéase, consulter la monographie de ces derniers, y compris la rubrique **EFFETS SECONDAIRES**.

L'innocuité de NORVIR administré seul et en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse a été étudiée chez 1 270 patients adultes.

Le **tableau 2** présente la liste des effets secondaires survenus pendant le traitement (effets secondaires ayant au moins une relation possible avec le traitement et au moins d'intensité modérée) chez 2 % ou plus des patients adultes traités par NORVIR seul ou en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dans l'étude I ou l'étude II, et en association avec le saquinavir dans l'étude IV. Dans cette dernière, 141 patients infectés par le VIH n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la protéase et présentant un taux moyen de cellules CD₄ au départ de 300 cellules/microlitre ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'un des quatre schémas thérapeutiques comportant NORVIR et le saquinavir, dont NORVIR administré à raison de 400 mg deux fois par jour avec le saquinavir administré à raison de 400 mg deux fois par jour. Dans l'ensemble, les effets secondaires signalés le plus fréquemment parmi les patients ayant reçu NORVIR seul ou en association avec d'autres antirétroviraux ont été des troubles gastro-intestinaux et neurologiques, notamment diarrhée, nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales (hautes et basses), des troubles neurologiques (incluant la paresthésie et la paresthésie orale) et la fatigue/l'asthénie. Des tableaux d'effets secondaires semblables ont été signalés chez des patients adultes ayant reçu NORVIR dans le cadre d'autres études.

Tableau 2. Pourcentage de patients ayant présenté pendant le traitement des effets secondaires¹ d'intensité modérée ou grave, les effets étant survenus chez ≥ 2 % des patients adultes traités par NORVIR

Effets secondaires	Étude I Patients dont la maladie est à un stade avancé ²		Étude II Patients n'ayant jamais été traités ³			Étude IV Patients n'ayant jamais reçu d'IP ⁴
	NORVIR (n = 541)	Placebo (n = 545)	NORVIR + zidovudine (n = 116)	NORVIR (n = 117)	Zidovudine (n = 119)	NORVIR + Saquinavir (n=141)
Organisme entier						
Douleurs abdominales	8,3	5,1	5,2	6,0	5,9	2,1
Asthénie	15,3	6,4	28,4	10,3	11,8	16,3
Fièvre	5,0	2,4	1,7	0,9	1,7	0,7
Céphalées	6,5	5,7	7,8	6,0	6,7	4,3
Malaise	0,7	0,2	5,2	1,7	3,4	2,8
Douleurs (non précisées)	2,2	1,8	0,9	1,7	0,8	4,3
Appareil cardiovasculaire						
Syncope	0,6	0,0	0,9	1,7	0,8	2,1
Vasodilatation	1,7	0,0	3,4	1,7	0,8	3,5
Appareil digestif						
Anorexie	7,8	4,2	8,6	1,7	4,2	4,3
Constipation	0,2	0,4	3,4	0,0	0,8	1,4
Diarrhée	23,3	7,9	25,0	15,4	2,5	22,7
Dyspepsie	5,9	1,5	2,6	0,0	1,7	0,7
Incontinence fécale	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8
Flatulences	1,7	0,7	2,6	0,9	1,7	3,5

	Étude I Patients dont la maladie est à un stade avancé ²		Étude II Patients n'ayant jamais été traités ³			Étude IV Patients n'ayant jamais reçu d'IP ⁴
	NORVIR (n = 541)	Placebo (n = 545)	NORVIR + zidovudine (n = 116)	NORVIR (n = 117)	Zidovudine (n = 119)	NORVIR + Saquinavir (n=141)
Effets secondaires						
Anomalies de la fonction hépatique	3,3	0,9	2,6	1,7	1,7	5,0
Irritation locale de la gorge	2,8	0,4	0,9	1,7	0,8	1,4
Nausées	29,8	8,4	46,6	25,6	26,1	18,4
Vomissements	17,4	4,4	23,3	13,7	12,6	7,1
Métabolisme et Nutrition						
Augmentation du taux de créatine phosphokinase	0,9	0,2	4,3	3,4	3,4	N.D.
Hyperlipidémie	5,7	0,2	2,6	1,7	0,0	3,5
Perte pondérale	2,4	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0
Appareil locomoteur						
Arthralgie	1,7	0,7	0,0	0,0	0,0	2,1
Myalgie	2,4	1,1	1,7	1,7	0,8	2,1
Système nerveux						
Anxiété	1,7	0,9	0,9	0,0	0,8	2,1
Paresthésie péri-buccale	6,7	0,4	5,2	3,4	0,0	6,4
Confusion	0,6	0,6	0,0	0,9	0,0	2,1
Dépression	1,7	0,7	1,7	1,7	2,5	7,1
Étourdissements	3,9	1,1	5,2	2,6	3,4	8,5
Insomnie	2,0	1,8	3,4	2,6	0,8	2,8
Paresthésie	3,0	0,4	5,2	2,6	0,0	2,1
Paresthésie périphérique	5,0	1,1	0,0	6,0	0,8	5,7
Somnolence	2,4	0,2	2,6	2,6	0,0	0,0
Troubles de la pensée	0,9	0,4	2,6	0,0	0,8	0,7
Appareil respiratoire						
Pharyngite	0,4	0,4	0,9	2,6	0,0	1,4
Peau et annexes cutanées						
Éruption cutanée	3,5	1,5	0,9	0,0	0,8	0,7
Sudation	1,7	1,1	3,4	2,6	1,7	2,8
Organe des sens						
Altération du goût	7,0	2,2	17,2	11,1	8,4	5,0
Appareil génito-urinaire						
Nycturie	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8

Effets secondaires	Étude I Patients dont la maladie est à un stade avancé ²		Étude II Patients n'ayant jamais été traités ³			Étude IV Patients n'ayant jamais reçu d'IP ⁴
	NORVIR (n = 541)	Placebo (n = 545)	NORVIR + zidovudine (n = 116)	NORVIR (n = 117)	Zidovudine (n = 119)	NORVIR + Saquinavir (n=141)
<p>1 Inclut les effets secondaires ayant au moins une relation possible avec le traitement (ou dont la relation est inconnue) et exclut les affections concomitantes rattachées au VIH.</p> <p>2 La durée médiane du traitement chez les patients qui ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir une multithérapie antirétrovirale comportant NORVIR dans l'étude I était de 9,4 mois.</p> <p>3 La durée médiane du traitement chez les patients qui ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir une multithérapie antirétrovirale comportant NORVIR dans l'étude II était de 9,1 mois.</p> <p>4 La durée médiane du traitement chez les patients de l'étude IV était de 48 semaines.</p> <p>Définitions : IP = inhibiteur de la protéase; N .D. = non disponible</p>						

Autres effets secondaires fréquents des médicaments durant les études cliniques

Le **tableau 3** présente la liste d'autres effets secondaires survenus pendant le traitement (ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude) chez ≥ 1 % des patients adultes recevant NORVIR provenant des données cumulatives tirées des études de phases 2 à 4 combinées.

Tableau 3. Effets secondaires survenus pendant le traitement (ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude) chez ≥ 1 % des patients adultes recevant NORVIR durant les études de phases 2 à 4 combinées (n = 1 755)

Effets secondaires	n	%
Troubles oculaires		
Vision trouble	113	6,4
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales (hautes et basses)	464	26,4
Diarrhée incluant un déséquilibre électrolytique grave	1 192	67,9
Dyspepsie	201	11,5
Flatulences	142	8,1
Hémorragie gastro-intestinale	41	2,3
Reflux gastro-œsophagien (RGO)	19	1,1
Nausées	1 007	57,4
Vomissements	559	31,9
Troubles généraux et atteintes au point d'administration		
Fatigue incluant l'asthénie	811	46,2

Effets secondaires	n	%
Troubles hépatobiliaires		
Élévation de la bilirubine sérique (incluant la jaunisse)	25	1,4
Hépatite (incluant la hausse des taux d'AST, d'ALT et de GGT)	153	8,7
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité (incluant l'urticaire et l'œdème du visage)	114	8,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Œdème et œdème périphérique	110	6,3
Goutte	24	1,4
Hypercholestérolémie	52	3,0
Hypertriglycéridémie	158	9,0
Lipodystrophie acquise	51	2,9
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif		
Arthralgie et dorsalgie	326	18,6
Myopathie/ hausse du taux de créatine phosphokinase	66	3,8
Myalgie	156	8,9
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	274	15,6
Dysgueusie	285	16,2
Paresthésie (incluant la paresthésie orale)	889	50,7
Neuropathie périphérique	178	10,1
Syncope	58	3,3
Troubles psychiatriques		
Confusion	52	3,0
Trouble de l'attention	44	2,5
Troubles rénaux et urinaires		
Augmentation de la fréquence des mictions	74	4,2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	380	21,7
Douleur oropharyngée	279	15,9
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Acné	67	3,8

Effets secondaires	n	%
Prurit	214	12,2
Éruptions cutanées (incluant les éruptions érythémateuse et maculopapuleuse)	475	27,1
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur, sensation de chaleur	232	13,2
Hypertension	58	3,3
Hypotension incluant l'hypotension orthostatique	30	1,7
Froideur des extrémités	21	1,2

Effets secondaires du médicament peu fréquents (< 2 %) durant les études cliniques

Les effets secondaires survenus chez moins de 2 % des patients adultes traités par NORVIR dans toutes les études de phase 2 et de phase 3 et considérés comme ayant au moins une relation possible avec le traitement (ou dont la relation est inconnue) et au moins d'intensité modérée sont énumérés ci-dessous par appareil.

Organisme entier :	Distension de l'abdomen, blessure accidentelle, cachexie, douleurs thoraciques, frissons, douleurs faciales, syndrome grippal, modification des taux hormonaux, hypothermie, douleurs rénales, douleurs au cou, raideur du cou, douleurs pelviennes, réaction de photosensibilité et douleurs thoraciques rétrosternales.
Appareil cardiovasculaire :	Troubles cardiovasculaires, ischémie cérébrale, thrombose veineuse cérébrale, hémorragie, migraines, infarctus du myocarde, palpitations, troubles vasculaires périphériques, phlébite, hypotension orthostatique, tachycardie et vasospasmes.
Appareil digestif :	Selles anormales, diarrhée sanguinolente, chéilite, cholangite, ictère choléstatique, colite, xérostomie (sécheresse de la bouche), dysphagie, éructations, ulcère œsophagien, œsophagite, gastrite, gastroentérite, troubles gastro-intestinaux, gingivite, coma hépatique, hépatomégalie, hépatosplénomégalie, iléite, iléus, atteinte hépatique, méléna, ulcérations buccales, candidose buccale, pancréatite, abcès périodontaal, colite pseudomembraneuse, trouble du rectum, rectorragie, sialadénite, stomatite, ténésme, soif, œdème de la langue et rectocolite hémorragique.
Système endocrinien :	Insuffisance corticosurrénalienne et diabète sucré.
Systèmes hématopoïétique et lymphatique :	Leucémie myéloblastique aiguë, anémie, ecchymose, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, syndrome myéloprolifératif et thrombocytopénie.
Métabolisme et nutrition :	Albuminurie, intolérance à l'alcool, avitaminose, élévation des taux d'azote uréique du sang, déshydratation, anomalie des enzymes, glycosurie et xanthomatose.
Appareil locomoteur :	Arthrite, arthrose, troubles osseux, douleurs osseuses, paralysie des muscles de l'orbite, troubles articulaires, crampes dans les jambes,

	crampes musculaires, faiblesse musculaire, myosite et secousses musculaires.
Système nerveux :	Rêves inhabituels, démarche anormale, agitation, amnésie, aphasie, ataxie, coma, convulsions, démence, dépersonnalisation, diplopie, labilité émotionnelle, euphorie, crises convulsives de type grand mal, hallucinations, hyperesthésie, hyperkinésie, hypoesthésie, manque de coordination, baisse de la libido, manie, nervosité, névralgie, neuropathie, paralysie, douleur neuropathique périphérique, neuropathie sensitive périphérique, troubles de la personnalité, troubles du sommeil, troubles de la parole, stupeur, hématome sous-dural, tremblements, rétention urinaire, vertiges et troubles vestibulaires.
Appareil respiratoire :	Asthme, bronchite, dyspnée, épistaxis, hoquet, hypoventilation, pneumonie interstitielle, œdème du larynx, troubles pulmonaires, rhinite et sinusite.
Peau et annexes cutanées :	Dermatite de contact, sécheresse de la peau, eczéma, érythème multiforme, dermatite exfoliative, folliculite, dermatite fongique, furonculose, molluscum contagiosum, onychomycose, psoriasis, éruptions pustuleuses, séborrhée, décoloration de la peau, affections cutanées, hypertrophie cutanée, mélanome et éruptions vésiculobulleuses.
Organes des sens :	Électro-oculogramme anormal, électrorétinogramme anormal, anomalies de la vision, amblyopie/vision brouillée, blépharite, conjonctivite, otalgie, troubles oculaires, douleurs oculaires, atteinte de l'ouïe, augmentation de la sécrétion de cérumen, iritis, parosmie, photophobie, perte du goût, acouphène, uvéite, anomalie du champ visuel et affections du corps vitré.
Appareil génito-urinaire :	Insuffisance rénale aiguë, douleur aux seins, cystite, dysurie, hématurie, impuissance, calculs rénaux, insuffisance rénale, dysfonctionnement rénal, douleurs rénales, ménorrhagie, trouble pénien, polyurie, pyélonéphrite, urétrite, pollakiurie, infection des voies urinaires et vaginite.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

Le **tableau 4** montre le pourcentage de patients adultes qui ont présenté des anomalies marquées des résultats des analyses de laboratoire.

Tableau 4. Pourcentage de patients adultes, par étude et par groupe de traitement, ayant présenté des anomalies des valeurs des paramètres sanguins et de la biochimie du sang, les anomalies étant survenues chez ≥ 2 % des patients traités par NORVIR

Variable	Limite	Étude I Patients dont la maladie est à un stade avancé		Étude II Patients n'ayant jamais été traités			Étude IV Patients n'ayant jamais reçu d'IP
		NORVIR (n = 541)	Placebo (n = 545)	NORVIR + zidovudine (n = 116)	NORVIR (n = 117)	Zidovudine (n = 119)	NORVIR + Saquinavir (n = 141)

Tableau 4. Pourcentage de patients adultes, par étude et par groupe de traitement, ayant présenté des anomalies des valeurs des paramètres sanguins et de la biochimie du sang, les anomalies étant survenues chez ≥ 2 % des patients traités par NORVIR

Variable	Limite	Étude I Patients dont la maladie est à un stade avancé		Étude II Patients n'ayant jamais été traités			Étude IV Patients n'ayant jamais reçu d'IP
		NORVIR (n = 541)	Placebo (n = 545)	NORVIR + zidovudine (n = 116)	NORVIR (n = 117)	Zidovudine (n = 119)	NORVIR + Saquinavir (n = 141)
Biochimie	Supérieure						
Phosphatase alcaline	> 550 UI/L	2,3	2,2	-	0,9	-	-
Cholestérol	> 6,22 mmol/L	36,5	8,0	30,7	44,8	9,3	65,2
CK	> 1000 UI/L	9,1	6,3	9,6	12,1	11,0	9,9
GGT	> 300 UI/L	19,6	11,3	1,8	5,2	1,7	9,2
Glucose	> 13,88 mmol/L	0,9	1,3	2,6	0,9	0,8	0,7
SGOT (AST)	> 180 UI/L	6,4	7,0	5,3	9,5	2,5	7,8
SGPT (ALT)	> 215 UI/L	8,5	4,4	5,3	7,8	3,4	9,2
Bilirubine totale	> 61,56 micromol/L	1,3	0,2	-	0,9	0,8	2,1
Triglycérides	> 9,04 mmol/L	33,6	9,4	9,6	17,2	3,4	23,4
Triglycérides	> 16,95 mmol/L	12,6	0,4	1,8	2,6	-	11,3
Triglycérides à jeun	> 16,95 mmol/L	9,9	0,3	1,5	1,3	-	-
Acide urique	> 713,76 micromol/L	3,8	0,2	-	-	-	1,4
Biochimie	Inférieure						
Potassium	< 3,0 mEq/L	3,0	2,0	-	1,7	-	2,1
Hématologie	Supérieure						
Éosinophiles	> $1,0 \times 10^9/L$	2,6	3,3	-	2,6	1,7	0,7
Neutrophiles	> $20 \times 10^9/L$	2,3	1,3	-	-	-	-
Hématologie	Inférieure						
Hématocrite	< 30%	17,3	22,0	2,6	-	0,8	0,7
Hémoglobine	< 80 g/L	3,8	3,9	0,9	-	-	-
Neutrophiles	$\leq 0,5 \times 10^9/L$	6,0	8,3	-	-	-	-
Globules rouges	< $3,0 \times 10^{12}/L$	18,6	24,4	1,8	-	5,9	-
Globules blancs	< $2,5 \times 10^9/L$	36,9	59,4	-	0,9	6,8	3,5
- Indique qu'aucun événement n'a été signalé. Définitions : CK = créatinine; SGPT/ALT = sérum glutamopyruvique transaminase/alanine aminotransférase; SGOT/AST = sérum glutamo-oxalacétique transaminase/aspartate aminotransférase; GGT = gamma-glutamyl transpeptidase							

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Les effets secondaires suivants ont été signalés après la commercialisation de NORVIR. Comme il s'agit de déclarations volontaires d'effets secondaires survenus dans une population dont on ignore la taille, il est impossible d'en estimer avec précision la fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'emploi de NORVIR.

Appareil cardiovasculaire :	Des cas d'infarctus du myocarde ont été signalés. On a signalé des effets secondaires sur l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux quand NORVIR a été administré avec le disopyramide, la mexilétine, la néfazodone, la fluoxétine ou des β -bloquants. On n'a pas exclu la possibilité d'une interaction médicamenteuse.
Système endocrinien :	On a signalé des cas d'hyperglycémie chez des personnes avec ou sans antécédents de diabète. On a signalé des cas de syndrome de Cushing et de suppression de la fonction surrénalienne chez des patients qui recevaient en concomitance NORVIR et du propionate de fluticasone ou du budésonide.
Systèmes hématopoïétique et lymphatique :	On a signalé une augmentation des saignements chez des patients atteints d'hémophilie de types A et B (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système hématopoïétique</u>).
Système immunitaire :	Syndrome de reconstitution immunitaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système immunitaire</u>).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	On a signalé des cas de redistribution ou d'accumulation des graisses corporelles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des cas de déshydratation, généralement associée à des symptômes gastro-intestinaux et résultant parfois en hypotension, en syncope ou en insuffisance rénale ont été signalés. On a aussi signalé des cas de syncope, d'hypotension orthostatique et d'insuffisance rénale sans qu'il y ait de déshydratation connue.
Troubles du système nerveux :	L'administration concomitante de NORVIR et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot se caractérisant par des vasospasmes et l'ischémie des extrémités et d'autres tissus, notamment le système nerveux central.
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	Des rapports postcommercialisation font état de crises convulsives. On n'a pas établi de relations de cause à effet.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	On a signalé des cas de ménorragie. Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse nécrosante toxique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- Voir **CONTRE-INDICATIONS**.
- **Administration concomitante** (saquinavir/rifampine/NORVIR) : Il ne faut pas administrer de saquinavir et NORVIR simultanément avec de la rifampine, à cause du risque d'hépatotoxicité grave (élévation du taux de transaminases hépatiques) lié à l'administration concomitante de ces trois médicaments.
- **Administration concomitante** (tipranavir/NORVIR) : L'administration concomitante de tipranavir et de 200 mg de NORVIR a été associée à des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique, dont certains ont été mortels. Il faut doubler de prudence chez les patients atteints d'une hépatite B chronique ou co-infectés par le virus de l'hépatite C, à cause du risque accru d'hépatotoxicité.

Aperçu

Lors de l'administration de NORVIR (ritonavir) en comprimés enrobés, de NORVIR (ritonavir) en solution buvable et de NORVIR SEC (ritonavir) en capsules élastiques molles en concomitance avec d'autres inhibiteurs de la protéase, consulter la monographie de ces derniers, y compris l'information sur les interactions médicamenteuses.

Effets potentiels de NORVIR sur les médicaments administrés en concomitance

Le ritonavir est un inhibiteur du cytochrome P450 3A (CYP3A) et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP3A. Les médicaments qui sont fortement métabolisés par la CYP3A et qui subissent un métabolisme de premier passage important semblent les plus susceptibles de présenter une augmentation marquée de l'ASC (> 3 fois) lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec du ritonavir. Par conséquent, l'administration de NORVIR est contre-indiquée en concomitance avec des médicaments dont la clairance dépend largement de la CYP3A et dont l'élévation des concentrations plasmatiques est associée à des manifestations graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger. L'administration de NORVIR en concomitance avec d'autres substrats de la CYP3A peut nécessiter un ajustement posologique ou une surveillance accrue comme on le montre au **tableau 5**.

Le ritonavir inhibe également la CYP2D6, mais dans une moindre mesure que la CYP3A. L'administration concomitante de substrats de la CYP2D6 et de ritonavir pourrait entraîner des augmentations (jusqu'à deux fois) de l'ASC de l'autre agent, ce qui pourrait nécessiter une réduction proportionnelle de la dose. Le ritonavir semble également induire la CYP3A, la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP2C19 et la CYP2B6 ainsi que d'autres enzymes, y compris la glucuronosyltransférase. Par conséquent, des concentrations plasmatiques réduites des

médicaments administrés en concomitance et la perte potentielle de leurs effets thérapeutiques pourrait signifier qu'il faudrait modifier la posologie de ces agents.

Lorsque l'on administre NORVIR en concomitance avec tout agent ayant une marge thérapeutique étroite, comme les anticoagulants, les anticonvulsivants et les antiarythmiques, il faut user de prudence.

Effets potentiels des médicaments administrés en concomitance sur NORVIR

On s'attend que les agents qui accroissent l'activité de la CYP3A (p. ex., phénobarbital, carbamazépine, dexaméthasone, phénytoïne, rifampine et rifabutine) augmentent la clairance de NORVIR et, par conséquent, en fassent diminuer les concentrations plasmatiques. En outre, le tabagisme est associé à une diminution de 18 % de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) du ritonavir.

Interactions médicament-médicament

Le **tableau 5** contient les interactions médicamenteuses objectivées ou potentiellement significatives. Une modification de la dose ou du schéma posologique peut être recommandée d'après les interactions médicamenteuses objectivées lors d'études ou l'interaction anticipée. Voir aussi **CONTRE-INDICATIONS** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, **Données chez l'humain**, **Pharmacocinétique** pour l'amplitude de l'interaction.

Tableau 5. Interactions médicamenteuses objectivées ou potentiellement significatives : Une modification de la dose ou du schéma posologique peut être recommandée d'après les interactions médicamenteuses objectivées lors d'études ou l'interaction anticipée.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de NORVIR ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
<i>Antitréroviraux</i>		
Inhibiteurs de la protéase du VIH :		
amprénavir, fosamprénavir	↑ amprénavir	<p>On a montré dans la littérature que les concentrations d'amprénavir, inhibiteur de la protéase du VIH, ont augmenté lorsque NORVIR était administré en concomitance.</p> <p>Consulter la monographie du fosamprénavir pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante de fosamprénavir à raison de 700 mg 2 f.p.j. et de NORVIR à raison de 100 mg 2 f.p.j. ou de fosamprénavir à raison de 1 400 mg 1 f.p.j. et de NORVIR à raison de 200 mg 1 f.p.j..</p>
atazanavir	<p>Administration concomitante de doses réduites d'atazanavir et de NORVIR</p> <p>↑ atazanavir</p>	<p>Les concentrations plasmatiques d'atazanavir obtenues avec l'administration d'atazanavir à raison de 300 mg 1 f.p.j. et de NORVIR à raison de 100 mg 1 f.p.j. sont supérieures à celles obtenues avec l'administration d'atazanavir à raison de 400 mg 1 f.p.j. Consulter la monographie de l'atazanavir pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante d'atazanavir à raison de 300 mg 1 f.p.j. et de NORVIR à raison de 100 mg 1 f.p.j.</p>
darunavir	<p>Administration concomitante de doses réduites de NORVIR</p> <p>↑ darunavir</p>	<p>Consulter la monographie du darunavir pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante de darunavir à raison de 600 mg 2 f.p.j. et de NORVIR à raison de 100 mg 2 f.p.j</p>
indinavir	<p>Administration concomitante de doses réduites d'indinavir et de NORVIR</p> <p>↑ indinavir</p>	<p>Modification des concentrations lorsque des doses réduites d'indinavir sont administrées en concomitance avec NORVIR.</p> <p>L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies.</p> <p>Le risque de lithiase rénale peut être accru lorsque des doses d'indinavir égales ou supérieures à 800 mg 2 f.p.j. sont administrées en concomitance avec NORVIR. L'hydratation et le suivi adéquats du patient s'imposent.</p>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de NORVIR ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
nelfinavir	↑ M8 (principal métabolite actif du nelfinavir)	NORVIR augmente les concentrations du principal métabolite actif du nelfinavir, M8. Cette interaction semble être attribuable à l'inhibition et à l'induction du métabolisme par le cytochrome P450
saquinavir	Administration concomitante de doses réduites de saquinavir et de NORVIR ↑ saquinavir	La posologie recommandée est de 1000 mg de saquinavir administrés en concomitance avec NORVIR à raison de 100 mg 2 f.p.j. pris dans les deux heures suivant un repas. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de ces médicaments s'ils sont administrés en concomitance avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH. Il ne faut pas administrer de saquinavir et NORVIR simultanément avec de la rifampine, à cause du risque d'hépatotoxicité grave (élévation du taux de transaminases hépatiques) lié à l'administration concomitante de ces trois médicaments. Dans certains cas, l'administration concomitante de saquinavir et de NORVIR a provoqué des effets secondaires graves, principalement une acidocétose diabétique et des troubles hépatiques, particulièrement chez les patients qui présentaient déjà une affection hépatique. Consulter la monographie du saquinavir pour connaître les renseignements thérapeutiques.
tipranavir	Administration concomitante de NORVIR ↑ tipranavir	Consulter la monographie du tipranavir pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante de tipranavir à raison de 500 mg 2 f.p.j. et de NORVIR à raison de 200 mg 2 f.p.j.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de NORVIR ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :		
didanosine ténofovir	↓ didanosine ↑ ténofovir	L'administration de didanosine et de NORVIR doit être espacée de 2,5 heures pour éviter toute incompatibilité entre les deux médicaments. Il a été montré que l'administration concomitante de l'association lopinavir/ritonavir augmentait les concentrations de ténofovir. L'augmentation des concentrations de ténofovir pourrait accroître les effets secondaires associés au ténofovir, notamment les troubles rénaux. Il convient de surveiller la survenue d'effets secondaires liés au ténofovir chez les patients qui prennent NORVIR en concomitance avec du furamate de ténofovir disoproxil. Consulter la monographie du ténofovir pour obtenir de plus amples renseignements.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :		
delavirdine éfavirenz	↑ ritonavir ↔ delavirdine ↑ éfavirenz	Il faut envisager de réduire la dose de NORVIR lorsqu'on administre ce dernier en association avec de la delavirdine. NORVIR ne semble pas modifier le comportement pharmacocinétique de la delavirdine, d'après les comparaisons avec les données historiques. L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse (delavirdine/NORVIR) n'ont pas été établies. Chez des volontaires sains ayant reçu 500 mg de NORVIR 2 f.p.j. avec 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j., l'ASC de l'éfavirenz à l'état d'équilibre s'est accrue de 21 %. On a aussi observé une augmentation parallèle de 17 % de l'ASC de NORVIR.
Inhibiteurs de l'intégrase :		
raltégravir	↓ raltégravir	Une étude pharmacocinétique a montré que l'administration concomitante de NORVIR à raison de 100 mg 2 f.p.j. et d'une dose unique de 400 mg de raltégravir entraînait une réduction des concentrations plasmatiques de raltégravir.
Antagonistes du CCR5 :		
maraviroc	Administration concomitante de doses réduites de NORVIR ↑ maraviroc	L'administration concomitante de maraviroc et de NORVIR augmente les concentrations plasmatiques de maraviroc. Il faut donc diminuer la dose de maraviroc lors de l'administration de maraviroc en concomitance avec NORVIR. Consulter la monographie du maraviroc pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante de maraviroc à raison de 150 mg 2 f.p.j. et de NORVIR.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de NORVIR ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
<i>Autres agents</i>		
Antagonistes des adrénorécepteurs-alpha 1 :		
alfuzosine	↑ alfuzosine	D'après les résultats d'une étude d'interactions médicamenteuses avec le kétoconazole, un autre puissant inhibiteur de la CYP3A4, on s'attend à une augmentation significative des concentrations d'alfuzosine lorsque NORVIR est administré en concomitance, à raison de 600 mg 2 f.p.j. Par conséquent, l'administration d'alfuzosine en concomitance avec NORVIR est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Analgésiques, narcotiques :		
fentanyl tramadol propoxyphène	↑ fentanyl ↑ tramadol ↑ propoxyphène	Comme NORVIR inhibe la CYP3A4, on s'attend à ce qu'il augmente les concentrations plasmatiques de fentanyl, de tramadol et de propoxyphène. Il est recommandé de surveiller étroitement les effets thérapeutiques et secondaires (y compris la dépression respiratoire) lorsque NORVIR est administré en concomitance avec le fentanyl, notamment sous forme de préparation transdermique, transmucoale ou à libération prolongée. Il faut utiliser le tramadol et le propoxyphène avec prudence et il peut être nécessaire de réduire la dose de ces médicaments.
méthadone	↓ méthadone	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de méthadone.
Anesthésiques :		
mépéridine	↓ mépéridine ↑ normépéridine (métabolite)	Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose de mépéridine ni d'en prolonger l'utilisation en association avec NORVIR, vu l'augmentation des concentrations de son métabolite, la normépéridine, qui a à la fois un effet analgésique et un effet stimulant sur le SNC (p. ex., les convulsions).
Antialcooliques :		
disulfirame/métronidazole		Les préparations de NORVIR renferment de l'alcool, et peuvent donc interagir avec le disulfirame ou d'autres médicaments produisant des réactions de type disulfirame (p. ex., le métronidazole).
Antiarythmiques :		
disopyramide, lidocaïne, mexilétine	↑ disopyramide ↑ lidocaïne ↑ mexilétine	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de réduire leur dose.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de NORVIR ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Antibactériens :		
acide fusidique	↑ acide fusidique ↑ ritonavir	On s'attend à ce que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH, notamment de NORVIR et d'acide fusidique, entraîne une augmentation de la concentration d'acide fusidique, ainsi que des inhibiteurs de la protéase dans le plasma (voir CONTRE-INDICATIONS)
Anticancéreux :		
dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	↑ anticancéreux	Les concentrations sériques des anticancéreux peuvent augmenter s'ils sont administrés en concomitance avec NORVIR, ce qui peut entraîner un risque accru d'effets secondaires.
Anticoagulants :		
rivaroxaban warfarine	↑ rivaroxaban ↓ R-warfarine ↓ ↑ S-warfarine	Une étude a montré que l'administration concomitante de NORVIR et de rivaroxaban augmentait les concentrations de rivaroxaban, ce qui peut entraîner un risque de saignements accrus. L'emploi concomitant de NORVIR et de rivaroxaban est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS). Il est recommandé de surveiller fréquemment le rapport international normalisé (RIN) au début du traitement, lorsque NORVIR est administré en concomitance avec de la warfarine.
Anticonvulsivants :		
clonazépam éthosuximide divalproex lamotrigine	↑ clonazépam ↑ éthosuximide ↓ divalproex ↓ lamotrigine	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de clonazépam et d'éthosuximide lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de réduire leur dose. Il faut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques de divalproex et de lamotrigine lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire d'augmenter leur dose.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de NORVIR ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	↑ carbamazépine ↓ phénytoïne ↓ ritonavir	<p>Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine lorsque ce médicament est administré en concomitance avec NORVIR. Il faut donc l'utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de réduire sa dose.</p> <p>Il faut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques de phénytoïne lorsque ce médicament est administré en concomitance avec NORVIR. Il faut donc l'utiliser avec prudence et il peut être nécessaire d'augmenter sa dose.</p> <p>Il faut s'attendre à ce que la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, qui accroissent l'activité de la CYP3A, augmentent la clairance de NORVIR et, par conséquent, en fassent diminuer les concentrations plasmatiques. Il faut donc utiliser ces médicaments avec prudence et il peut être nécessaire d'ajuster la dose de NORVIR.</p>
Antidépresseurs :		
amitriptyline, clomipramine, fluoxétine, imipramine, maprotiline, néfazodone, nortriptyline, paroxétine, sertraline, trimipramine, venlafaxine bupropion désipramine trazodone	↑ antidépresseurs ↓ bupropion ↑ désipramine ↑ trazodone	<p>Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de réduire leur dose.</p> <p>Le bupropion est métabolisé principalement par la CYP2B6. L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de NORVIR diminue les concentrations de bupropion.</p> <p>Une étude a montré que l'administration concomitante de NORVIR et de désipramine augmentait les concentrations de désipramine. Il est recommandé de réduire la dose et de surveiller la concentration de désipramine.</p> <p>L'emploi concomitant de NORVIR et de la trazodone accroît les concentrations de trazodone. Les effets secondaires suivants ont été observés : nausées, étourdissements, hypertension et syncope. La prudence s'impose si l'on administre de la trazodone avec un inhibiteur de la CYP3A4, comme NORVIR, et on doit envisager de réduire la dose de trazodone.</p>
Antiémétiques :		

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de NORVIR ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
dronabinol	↑ dronabinol	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de dronabinol lorsque ce médicament est administré en concomitance avec NORVIR. Il faut donc l'utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de réduire sa dose.
Antifongiques :		
kétococonazole itraconazole	↑ kétoconazole ↑ itraconazole	Il n'est pas recommandé d'administrer de fortes doses de kétoconazole ou d'itraconazole (> 200 mg/j).
Antigoutteux :		
colchicine	↑ colchicine	<p>On ne doit pas donner de colchicine en concomitance avec NORVIR aux patients qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>NORVIR et administration de colchicine en concomitance :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Traitement des attaques de goutte</i> : 1 dose de 0,6 mg (1 comprimé), suivie d'une dose de 0,3 mg (1 demi-comprimé) 1 heure plus tard. Le traitement ne doit pas être recommencé avant 3 jours. • <i>Prophylaxie des attaques de goutte</i> : Si le schéma posologique original de la colchicine était de 0,6 mg 2 f.p.j., il doit être ramené à 0,3 mg 1 f.p.j. S'il était de 0,3 mg 2 f.p.j., il doit être ramené à 0,3 mg une fois tous les deux jours. • <i>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF)</i> : la dose quotidienne maximale est de 0,6 mg (pouvant être donnée en deux prises de 0,3 mg).
Anti-infectieux :		
clarithromycine	↑ clarithromycine	<p>En présence d'insuffisance rénale, il convient d'envisager les ajustements posologiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients dont la Cl_{Cr} se situe entre 30 et 60 mL/min : réduire la dose de clarithromycine de 50 %. • Patients dont la $Cl_{Cr} < 30$ mL/min : réduire la dose de clarithromycine de 75 %. <p>Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction rénale est normale.</p>
Antimycobactériens :		

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

rifabutine	↑ rifabutine et son métabolite ↓ ritonavir	Il est recommandé de réduire la dose habituelle de rifabutine (300 mg/j) d'au moins 75 % (p. ex., donner une dose de 150 mg tous les deux jours ou trois fois par semaine). Il peut être nécessaire de réduire davantage la dose de rifabutine.
rifampine	↓ ritonavir	Peut entraîner une baisse de la réponse virologique. Envisager l'administration d'un autre antimycobactérien, comme la rifabutine (voir Antimycobactériens : rifabutine, pour les recommandations sur la réduction de la dose).
Antiparasitaires :		
atovaquone	↓ atovaquone	Il faut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone lorsque ce médicament est administré en concomitance avec NORVIR. Il faut donc l'utiliser avec prudence et il peut être nécessaire d'augmenter sa dose.
quinine	↑ quinine	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de quinine lorsque ce médicament est administré en concomitance avec NORVIR. Il faut donc l'utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer sa dose.
Antipsychotiques :		
quétiapine	↑ quétiapine	NORVIR ne doit pas être administré en association avec la quétiapine. En raison de l'inhibition de la CYP3A par NORVIR, on s'attend à une augmentation des concentrations de quétiapine, ce qui pourrait entraîner des effets secondaires graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger.
Bêta-bloquants :		
métoprolol, timolol	↑ bêta-bloquants	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer leur dose.
Bronchodilatateurs :		
théophylline	↓ théophylline	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de théophylline; il faut envisager la surveillance du traitement.
Inhibiteurs calciques :		
diltiazem, nifédipine, vérapamil	↑ inhibiteurs calciques	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer leur dose.

Corticostéroïdes :		
propionate de fluticasone, budésonide	↑ fluticasone	L'administration concomitante de NORVIR et de propionate de fluticasone ou d'autres glucocorticoïdes qui sont métabolisés par la CYP3A4 n'est pas recommandée, à moins que les bienfaits possibles pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets généraux liés à la corticothérapie, incluant le syndrome de Cushing et une suppression de la fonction surrénalienne. Il faut envisager des solutions de rechange au propionate de fluticasone ou au budésonide, surtout en cas de traitement de longue durée (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, <u>Système endocrinien et métabolisme, Corticostéroïdes</u>).
dexaméthasone	↑ dexaméthasone ↓ ritonavir	Il faut s'attendre à ce que la dexaméthasone, qui accroît l'activité de la CYP3A, augmente la clairance de NORVIR et, par conséquent, en fasse diminuer les concentrations plasmatiques.
prednisone	↑ prednisone	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de dexaméthasone et de prednisone lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire d'ajuster leur dose.
digoxine	↑ digoxine	Un rapport publié dans la littérature signale que l'administration concomitante de NORVIR (300 mg toutes les 12 heures) et de digoxine a entraîné une augmentation significative des concentrations de digoxine. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre NORVIR en concomitance avec de la digoxine et effectuer le suivi adéquat des concentrations plasmatiques de digoxine.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :		
bosentan	↑ bosentan	Administration en concomitance de bosentan aux patients qui prennent déjà NORVIR depuis au moins 10 jours : Commencer avec 62,5 mg 1 f.p.j. ou tous les deux jours, selon la tolérance du patient. Administration en concomitance de NORVIR aux patients prenant du bosentan : Cesser l'administration de bosentan au moins 36 heures avant de commencer à donner NORVIR. Au moins 10 jours après le début du traitement par NORVIR, recommencer à administrer le bosentan à raison de 62,5 mg 1 f.p.j. ou tous les deux jours, selon la tolérance du patient.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Inhibiteurs de la PDE5 :		
sildénafil	↑ sildénafil	Le sildénafil doit être employé avec prudence et la dose maximale de sildénafil ne doit pas dépasser une dose unique de 25 mg toutes les 48 heures (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS). L'administration concomitante de sildénafil et de NORVIR est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
tadalafil	↑ tadalafil	Il faut utiliser le tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile avec prudence et à des doses réduites ne dépassant pas 10 mg toutes les 72 heures, en surveillant étroitement la survenue d'effets secondaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Fonction sexuelle/reproduction , Inhibiteurs de la PDE5). L'administration concomitante de NORVIR et de tadalafil pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire n'est pas recommandée.
vardénafil	↑ vardénafil	L'administration concomitante de vardénafil et de NORVIR est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Hypolipémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :		
atorvastatine rosuvastatine	↑ atorvastatine ↑ rosuvastatine	L'emploi concomitant de lovastatine ou de simvastatine n'est pas recommandé (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Généralités , Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase). Il faut donner la dose d'atorvastatine ou de rosuvastatine la plus faible possible et surveiller étroitement le patient, ou envisager l'emploi d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels la pravastatine ou la fluvastatine en association avec NORVIR.
Immunosuppresseurs :		
cyclosporine, évérolimus, tacrolimus, rapamycine	↑ immunosuppresseurs	Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques des immunosuppresseurs lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec NORVIR.
Neuroleptiques :		
perphénazine, rispéridone, thioridazine	↑ neuroleptiques	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer leur dose.
Contraceptifs oraux ou timbre contraceptif :		
éthinyloestradiol	↓ éthinyloestradiol	Il peut être nécessaire d'envisager une augmentation de la dose ou le recours à d'autres moyens de contraception.

Sédatifs/hypnotiques :		
buspirone, clorzébate, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem	↑ sédatifs/hypnotiques	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer leur dose.
Stimulants :		
méthamphétamine	↑ méthamphétamine	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec NORVIR. Il faut donc les utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer leur dose.
Définition : f.p.j. = fois par jour		

Interactions médicament-aliment

On recommande de prendre NORVIR avec un repas, dans la mesure du possible. Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Pharmacocinétique**, **Absorption** et **ÉTUDES CLINIQUES**, **Études pivots comparatives de biodisponibilité** pour connaître l'effet de la nourriture sur le comportement pharmacocinétique du ritonavir.

Interactions médicament-plante médicinale

Herbe de Saint-Jean

L'emploi de NORVIR n'est pas recommandé chez les patients prenant du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) ou des produits renfermant cette substance. On s'attend à ce que la prise concomitante de millepertuis et d'inhibiteurs de la protéase, y compris NORVIR, entraîne une baisse marquée des concentrations des inhibiteurs de la protéase. En pareil cas, les concentrations du ritonavir risquent de chuter à un niveau sous-optimal, entraînant une baisse de la réponse virologique, voire une résistance à NORVIR ou à la classe des inhibiteurs de la protéase (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Guide posologique général

En cas d'administration concomitante d'un inhibiteur de la protéase et d'une dose réduite de NORVIR (ritonavir) en comprimés enrobés, de NORVIR (ritonavir) en solution buvable et de NORVIR SEC (ritonavir) en capsules élastiques molles, les prescripteurs doivent consulter la

monographie de produit et l'information sur les études cliniques relatives à l'inhibiteur de la protéase en question.

Considérations posologiques

Les patients doivent être avisés que certains effets secondaires fréquents, comme les troubles gastro-intestinaux légers ou modérés ainsi que les paresthésies, peuvent diminuer avec la poursuite du traitement. En outre, les patients qui entreprennent un traitement d'association comprenant NORVIR et d'autres antirétroviraux peuvent améliorer la tolérance gastro-intestinale en commençant par prendre NORVIR seul, puis en ajoutant les autres antirétroviraux avant d'avoir terminé deux semaines de monothérapie par NORVIR. Les effets à long terme du schéma posologique graduel sur l'efficacité n'ont pas été établis.

Les patients qui prennent la dose de 600 mg deux fois par jour sous forme de capsules élastiques molles NORVIR pourraient éprouver plus d'effets secondaires gastro-intestinaux, comme les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et la diarrhée lorsqu'ils passent de cette forme posologique aux comprimés, car la concentration plasmatique maximale (C_{max}) obtenue avec les comprimés est supérieure à celle obtenue avec les capsules élastiques molles (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption**). Les patients doivent cependant être informés que ces effets secondaires (effets secondaires gastro-intestinaux et paresthésies) pourraient s'atténuer avec la poursuite du traitement.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

NORVIR en comprimés enrobés

La posologie recommandée de NORVIR en comprimés est de 600 mg (6 comprimés) deux fois par jour, par voie orale, avec un repas. Les comprimés NORVIR doivent être avalés entiers avec de l'eau; il ne faut pas les croquer, les briser en morceaux ni les broyer.

NORVIR en solution buvable et NORVIR SEC en capsules élastiques molles

La posologie recommandée de NORVIR est de 600 mg (6 capsules ou 7,5 mL de solution buvable) deux fois par jour, par voie orale. Certains patients présentent des nausées à l'instauration d'une dose de 600 mg deux fois par jour. Le recours à un schéma posologique graduel peut contribuer à réduire la fréquence des effets secondaires au moment de l'instauration du traitement tout en maintenant des concentrations plasmatiques appropriées de ritonavir. Le traitement par NORVIR doit être entrepris à une dose qui ne doit pas être inférieure à 300 mg deux fois par jour, dose qui sera augmentée par paliers de 100 mg deux fois par jour jusqu'à une posologie de 600 mg deux fois par jour; la période d'ajustement ne doit pas dépasser 14 jours.

Enfants (de 2 à 16 ans)

NORVIR doit être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. La posologie recommandée de NORVIR en solution buvable est de 400 mg/m² de surface corporelle deux fois par jour, par voie orale, et ne doit pas dépasser 600 mg deux fois par jour (**tableau 6**). Le traitement par NORVIR en solution buvable doit être entrepris à la dose de 250 mg/m² deux fois par jour, dose qui sera augmentée par paliers de 50 mg/m² deux fois par jour à intervalles de deux ou trois jours, selon le degré de tolérance. Chez les patients qui ne tolèrent pas la dose de 400 mg/m² deux fois par jour à cause des effets secondaires, utiliser la dose tolérée la plus élevée comme traitement d'entretien en association avec d'autres antirétroviraux. Les doses doivent être administrées à l'aide d'une seringue calibrée.

Tableau 6. Guide posologique de NORVIR en solution buvable chez l'enfant

Surface corporelle* (en m ²)	Deux fois par jour 250 mg/m ²	Deux fois par jour 300 mg/m ²	Deux fois par jour 350 mg/m ²	Deux fois par jour 400 mg/m ²
0,25	0,8 mL (62,5 mg)	0,9 mL (75 mg)	1,1 mL (87,5 mg)	1,25 mL (100 mg)
0,50	1,6 mL (125 mg)	1,9 mL (150 mg)	2,2 mL (175 mg)	2,5 mL (200 mg)
0,75	2,3 mL (187,5 mg)	2,8 mL (225 mg)	3,3 mL (262,5 mg)	3,75 mL (300 mg)
1,00	3,1 mL (250 mg)	3,75 mL (300 mg)	4,4 mL (350 mg)	5 mL (400 mg)
1,25	3,9 mL (312,5 mg)	4,7 mL (375 mg)	5,5 mL (437,5 mg)	6,25 mL (500 mg)
1,50	4,7 mL (375 mg)	5,6 mL (450 mg)	6,6 mL (525 mg)	7,5 mL (600 mg)

* La surface corporelle peut être calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$SC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3600}}$$

Il faut prendre en considération les quantités totales d'alcool et de propylèneglycol de tous les médicaments, incluant la solution buvable de ritonavir, administrés aux enfants afin d'éviter tout effet toxique provenant de ces excipients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Enfants (de 2 à 16 ans)**, **Toxicité chez les nouveau-nés prématurés** et **SURDOSAGE**, **Traitement du surdosage**).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de NORVIR, il doit la prendre aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, il doit sauter la dose oubliée et reprendre l'horaire normal des prises. Il ne doit jamais doubler de dose.

Administration

NORVIR (ritonavir) en comprimés enrobés, NORVIR (ritonavir) en solution buvable et NORVIR SEC (ritonavir) en capsules élastiques molles sont administrés par voie orale. On recommande de prendre NORVIR en solution buvable avec un repas, dans la mesure du possible. Les patients peuvent améliorer le goût de NORVIR en solution buvable en le mélangeant à du

lait au chocolat ou à ENSURE[®], moins d'une heure avant la prise. L'effet des antiacides sur l'absorption de NORVIR n'a pas été étudié.

La mesurette avec laquelle le patient prend NORVIR en solution buvable doit être lavée immédiatement après l'usage à l'eau chaude et au savon à vaisselle. Lorsqu'elle est lavée immédiatement, il n'y a pas de résidu de médicament. La mesurette **doit être** sèche avant l'usage.

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Surdosage aigu

Expérience du surdosage chez l'humain

On ne dispose que d'une expérience limitée du surdosage aigu par NORVIR (ritonavir) en comprimés enrobés, NORVIR (ritonavir) en solution buvable et NORVIR SEC (ritonavir) en capsules élastiques molles chez l'humain. Un patient dans les études cliniques a pris 1 500 mg/jour de NORVIR pendant deux jours. Il a signalé des paresthésies qui ont disparu après diminution de la dose.

On a signalé un cas postcommercialisation d'insuffisance rénale accompagnée d'éosinophilie, consécutive à un surdosage par NORVIR.

Traitement du surdosage

On peut administrer du charbon activé pour faciliter l'élimination du médicament non absorbé. Le traitement du surdosage par NORVIR consiste à appliquer des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage par NORVIR. Étant donné que le ritonavir est largement métabolisé par le foie et qu'il se lie fortement aux protéines, la dialyse ne permettra probablement pas d'éliminer une grande quantité de médicament. Cependant, la dialyse peut éliminer à la fois l'alcool et le propylèneglycol en cas de surdosage de la solution buvable NORVIR.

NORVIR en solution buvable contient 43,2 % d'alcool par volume et 26,57 % de propylèneglycol par poids. L'ingestion accidentelle du produit par un jeune enfant peut entraîner une toxicité liée à l'alcool et au propylèneglycol grave, voire mortelle, en raison de son contenu en alcool.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

NORVIR est un inhibiteur de la protéase du VIH qui exerce une activité anti-VIH.

Le ritonavir est un inhibiteur peptidomimétique des protéases du VIH-1 et du VIH-2, actif par voie orale. L'inhibition de la protéase du VIH rend l'enzyme incapable de cliver le précurseur polyprotéinique *gag-pol*, ce qui entraîne la formation de particules virales immatures et incapables de commencer de nouveaux cycles infectieux. Le ritonavir possède une affinité sélective pour la protéase du VIH, et son activité inhibitrice contre les protéases aspartyl humaines est faible.

Activité antivirale in vitro

L'activité du ritonavir a été évaluée in vitro sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes présentant une infection aiguë et sur des lymphocytes du sang périphérique. La concentration de médicament inhibant 50 % (CI₅₀) de la réplication virale variait de 3,8 à 153 nM selon l'isolat du VIH-1 et les cellules employées. La CI₅₀ moyenne pour les isolats cliniques de faible passage («low passage») était de 22 nM (n = 13). Sur les cellules MT₄, le ritonavir en association avec la zidovudine (ZDV) ou la didanosine (DDI) a exercé des effets additifs sur le VIH-1. Des études mesurant la cytotoxicité du ritonavir sur plusieurs lignées cellulaires ont montré qu'une CI > 20 microM étaient nécessaires pour inhiber la croissance cellulaire de 50 %, l'indice thérapeutique in vitro résultant étant d'au moins 1 000.

Résistance

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite au ritonavir ont été sélectionnés in vitro. La signification clinique des changements phénotypiques et génotypiques associés au traitement par NORVIR reste à établir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MICROBIOLOGIE**).

Résistance croisée à d'autres antirétroviraux

On a observé divers degrés de résistance croisée parmi les inhibiteurs de la protéase (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MICROBIOLOGIE**).

Il est peu probable qu'une résistance croisée entre le ritonavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse se produise, car les enzymes cibles mises en jeu sont différentes. Un isolat résistant à la ZDV ayant été testé *in vitro* a conservé une sensibilité complète au ritonavir.

Pharmacodynamie

Les données *in vitro* indiquent que le ritonavir est actif contre toutes les souches du VIH testées sur diverses lignées cellulaires humaines primaires et transformées. Les concentrations du médicament inhibant 50 et 90 % (CI₅₀, CI₉₀) de la réplication virale sont d'environ 0,02 et 0,11 microM, respectivement. Des études mesurant la toxicité cellulaire directe du ritonavir sur plusieurs lignées cellulaires n'ont montré aucune toxicité directe à des concentrations s'élevant jusqu'à 25 microM, l'indice thérapeutique *in vitro* résultant étant d'au moins 1 000.

Effets sur l'électrocardiogramme

On a évalué l'intervalle QTcF dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire et comparative avec placebo et traitement de référence (moxifloxacin, 400 mg une fois par jour) menée chez 45 adultes en bonne santé et au cours de laquelle on a mesuré l'intervalle QTcF à 10 reprises sur une période de 12 heures le 3^e jour. Les différences moyennes les plus élevées (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs observées avec le placebo étaient de 5,5 (7,6) ms pour NORVIR administré à raison de 400 mg deux fois par jour. Au 3^e jour l'exposition à NORVIR était environ 1,5 fois supérieure à celle observée avec NORVIR administré à raison de 600 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre. Aucun sujet n'a présenté une augmentation de l'intervalle QTcF supérieure ou égale à 60 ms, par rapport aux valeurs de départ, ni un intervalle QTcF dépassant le seuil potentiellement important sur le plan clinique de 500 ms.

On a aussi observé le 3^e jour une variation moyenne de l'intervalle PR de 11,0 à 24,0 ms, par rapport aux valeurs de départ, chez les sujets ayant reçu NORVIR dans le cadre de la même étude. L'intervalle PR le plus élevé était de 252 ms et aucun bloc cardiaque du 2^e ou du 3^e degré n'a été observé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pharmacocinétique

Le comportement pharmacocinétique du ritonavir a été étudié chez des volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH (CD₄ ≥ 50 cellules/microlitre). Le **tableau 7** montre les paramètres pharmacocinétiques du ritonavir.

Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques du ritonavir

Paramètre	n	Valeurs (moyenne ± ET)
C_{max} ÉÉ ¹	10	11,2 ± 3,6 mcg/mL
C_{min} ÉÉ ¹	10	3,7 ± 2,6 mcg/mL
V_B/F^2	91	0,41 ± 0,25 L/kg
$t_{1/2}$		3 à 5 h
Cl/F ÉÉ ¹	10	8,8 ± 3,2 L/h
Cl/F ²	91	4,6 ± 1,6 L/h
Cl _R	62	< 0,1 L/h
Rapport érythroplasmatique		0,14
Pourcentage de liaison ³		98 à 99 %

¹ ÉÉ = état d'équilibre; patients ayant reçu 600 mg de NORVIR toutes les 12 heures.
² Dose unique de 600 mg de NORVIR.
³ Principalement lié à l'albumine sérique humaine et à l'alpha₁-glycoprotéine acide à des concentrations de ritonavir variant entre 0,01 et 30 mcg/mL.

Absorption

La biodisponibilité absolue de NORVIR n'a pas été déterminée. Après administration d'une dose de 600 mg de la solution buvable, les concentrations maximales de ritonavir ont été obtenues environ 2 heures après la prise à jeun et 4 heures après la prise avec nourriture (514 Cal; dont 9 % provenaient des lipides, 12 % des protéines et 79 % des glucides).

Les comprimés NORVIR ne sont pas bioéquivalents aux capsules NORVIR. Après l'administration d'une dose unique de NORVIR à 100 mg en comprimé, comparativement à l'administration de la même dose en capsule, avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (857 Cal; dont 31 % provenaient des lipides, 13 % des protéines et 56 % des glucides), l'ASC_(0-∞) répondait aux critères de bioéquivalence, mais la C_{max} moyenne avait augmenté de 26 % (intervalles de confiance à 92,8 %; + 15 % à + 39 %).

Il n'existe aucune donnée comparant les comprimés NORVIR aux capsules NORVIR ou à la solution buvable NORVIR pris à jeun.

Effet de la nourriture sur l'absorption après l'administration par voie orale

Quand la solution buvable était administrée à des patients qui n'étaient pas à jeun, les concentrations maximales de ritonavir diminuaient de 23 %, et l'ampleur de l'absorption, de 7 %, par rapport à une prise à jeun. La dilution de la solution buvable, moins d'une heure avant la prise, avec 240 mL de lait au chocolat, d'ADVERA[®] ou d'ENSURE[®], n'a pas modifié de façon significative l'ampleur et la vitesse d'absorption du ritonavir. Deux études ont montré que, après la prise avec nourriture d'une dose unique de 600 mg de ritonavir, l'aire sous la courbe concentrations plasmatiques-temps (ASC) était en moyenne (± ET) de 129,5 ± 47,1 mcg•h/mL dans le cas des capsules (n = 21) et de 129,0 ± 39,3 mcg•h/mL dans le cas de la solution buvable (n = 18). Par rapport à la prise à jeun, l'ampleur de l'absorption du ritonavir en capsules était 15 % plus élevée quand le médicament était pris avec un repas (771 Cal; dont 46 % des calories provenaient des lipides, 18 % des protéines et 37 % des glucides).

On a observé un effet de la nourriture sur les comprimés NORVIR. En effet, on a observé une réduction de la biodisponibilité du ritonavir après l'administration d'une dose unique de NORVIR à 100 mg en comprimé avec de la nourriture. L'administration d'une dose unique de 100 mg de NORVIR en comprimé avec un repas à teneur élevée en matières grasses (907 Cal; dont 52 % des calories provenaient des lipides, 15 % des protéines et 33 % des glucides), on a observé une diminution de 23 % de l'ASC_(0-∞) moyenne (intervalles de confiance à 90 %; - 30 % à - 15 %) et une diminution de 23 % de la C_{max} moyenne (intervalles de confiance à 90 %; - 34 % à - 11 %) du ritonavir, par rapport à l'administration de cette même dose à jeun. L'administration de cette dose avec un repas à teneur moyenne en matières grasses, on a observé une diminution de 21 % de l'ASC_(0-∞) moyenne (intervalles de confiance à 90 %; - 28 % à - 13 %) et une diminution de 22 % de la C_{max} moyenne (intervalles de confiance à 90 %; - 33 % à - 9 %) du ritonavir, par rapport à l'administration de cette même dose à jeun.

En revanche, le type de repas administré n'a pas modifié la biodisponibilité du ritonavir en comprimé lorsque ce dernier était administré avec un repas à teneur élevée en matières grasse comparativement à un repas à teneur moyenne en matières grasses.

Distribution

Chez l'humain, le ritonavir se lie aux protéines plasmatiques dans une mesure d'environ 98 à 99 %. Le ritonavir se lie à l'alpha-1-glycoprotéine acide et à l'albumine sérique humaine avec un degré d'affinité comparable. Le degré de liaison du ritonavir aux protéines plasmatiques est constant à des concentrations du médicament allant de 1 à 100 mcg/mL.

Des études de distribution tissulaire du ritonavir marqué au carbone 14 (¹⁴C) menées chez des rats ont montré que les concentrations du médicament étaient les plus élevées dans le foie, les surrénales, le pancréas, les reins et la thyroïde. Le rapport des concentrations tissulaires/plasmatiques d'environ un, mesuré dans les ganglions lymphatiques de rats, porte à croire que le ritonavir passe dans le tissu lymphatique. En revanche, le ritonavir ne pénètre que très peu dans le cerveau.

Métabolisme

Après administration d'une dose unique de 600 mg d'une solution buvable de ritonavir marqué au carbone 14 (n = 5), presque toute la radioactivité plasmatique a été attribuée au ritonavir inchangé. Cinq métabolites du ritonavir ont été retrouvés dans l'urine et les fèces chez l'humain. Le principal métabolite, l'isopropylthiazole (M-2), résulte de l'oxydation du produit. Il exerce une activité antivirale semblable à celle de la molécule-mère; toutefois, ses concentrations plasmatiques sont faibles. Les études menées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A) est la principale isoforme intervenant dans le métabolisme du ritonavir, bien que la CYP2D6 contribue également à la formation du M-2.

Excrétion

Dans une étude portant sur cinq sujets ayant reçu une dose de 600 mg d'une solution buvable de ritonavir marqué au carbone 14, $11,3 \pm 2,8$ % de la dose ont été éliminés dans l'urine, dont $3,5 \pm 1,8$ % sous forme inchangée. Dans cette étude, $86,4 \pm 2,9$ % de la dose ont été éliminés dans les fèces, dont $33,8 \pm 10,8$ % sous forme inchangée. Après administration de doses multiples, l'accumulation de ritonavir est moindre que celle qu'on avait anticipée à partir d'une dose unique, peut-être à cause d'une augmentation de la clairance liée à la dose et au temps.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Le comportement pharmacocinétique de NORVIR chez les enfants de moins de 2 ans n'a pas été établi. Le comportement pharmacocinétique du ritonavir à l'état d'équilibre a été évalué chez 37 patients infectés par le VIH âgés de 2 à 14 ans qui recevaient des doses allant de 250 mg/m^2 deux fois par jour à 400 mg/m^2 deux fois par jour. Pour toutes les doses administrées par voie orale, la clairance du ritonavir à l'état d'équilibre ($\text{Cl}/\text{F}/\text{m}^2$) était approximativement 1,5 fois plus rapide chez les enfants que chez les adultes. Les concentrations de ritonavir obtenues après l'administration d'une dose de 350 à 400 mg/m^2 deux fois par jour chez les enfants étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 600 mg (approximativement 330 mg/m^2) deux fois par jour.

Personnes âgées

Aucune différence pharmacocinétique liée à l'âge n'a été observée chez le patient adulte (de 18 à 63 ans). Le comportement pharmacocinétique du ritonavir n'a pas été étudié chez le patient plus âgé.

Sexe

Une étude du comportement pharmacocinétique du ritonavir menée chez des femmes et des hommes sains n'a montré aucune différence statistiquement significative du comportement pharmacocinétique du ritonavir.

Race

Aucune différence pharmacocinétique due à la race n'a été observée.

Poids

Les paramètres pharmacocinétiques du ritonavir n'ont pas été associés de façon statistiquement significative au poids corporel ou à la masse maigre.

Insuffisance hépatique

Chez six sujets adultes, infectés par le VIH et présentant une insuffisance hépatique légère, qui ont reçu NORVIR à raison de 400 mg deux fois par jour, l'exposition au ritonavir était semblable à celle observée chez les sujets témoins qui ont reçu NORVIR à raison de 500 mg deux fois par jour. Les résultats de l'étude montrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère.

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique adéquate chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. La liaison du ritonavir aux protéines n'a pas été modifiée de façon statistiquement significative par une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Insuffisance rénale

Le comportement pharmacocinétique du ritonavir n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal. Toutefois, comme la clairance rénale est négligeable, on ne prévoit aucune diminution de la clairance totale chez l'insuffisant rénal.

Étant donné que le ritonavir est fortement lié aux protéines, la dialyse ne permettra probablement pas d'éliminer une grande quantité de ce médicament (voir **SURDOSAGE**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

NORVIR en comprimés enrobés

Conserver les comprimés enrobés NORVIR à une température entre 15 et 30 °C. Remettre au patient dans le contenant d'origine ou dans un contenant USP équivalent (60 mL ou moins). Utilisation du produit par le patient : L'exposition du produit à une humidité élevée hors de son contenant d'origine ou d'un contenant hermétique USP équivalent (60 mL ou moins) pendant plus de 2 semaines n'est pas recommandée.

NORVIR en solution buvable

Conserver la solution buvable NORVIR à une température entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F). **Ne pas réfrigérer. BIEN AGITER AVANT CHAQUE UTILISATION.** Le produit doit être conservé et distribué dans son contenant d'origine. Craint la chaleur excessive. Garder le capuchon hermétiquement fermé. Utiliser avant la date de péremption.

La mesurette avec laquelle le patient prend NORVIR en solution buvable doit être lavée immédiatement après l'usage à l'eau chaude et au savon à vaisselle. Lorsqu'elle est lavée immédiatement, il n'y a pas de résidu de médicament. La mesurette **doit être sèche** avant l'usage.

NORVIR SEC (capsules élastiques molles)

Réfrigérer NORVIR SEC (capsules élastiques molles) à une température entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) jusqu'au moment de leur remise au patient. On recommande au patient de garder NORVIR SEC au réfrigérateur; toutefois, le patient n'est pas tenu de réfrigérer les capsules s'il les utilise dans les 30 jours et les garde à une température inférieure à 25 °C (77 °F). Craint la lumière et la chaleur excessive. Le produit doit être conservé et distribué dans son contenant d'origine.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NORVIR est offert dans les formes posologiques suivantes :

- comprimés enrobés à 100 mg
- solution buvable à 80 mg/mL
- capsules élastiques molles à 100 mg

NORVIR en comprimés enrobés

Les comprimés enrobés NORVIR (ritonavir) sont de couleur blanche, de forme ovale, et gravés du logo d'Abbott et de l'Abbo-Code NK sur la même face. Ils sont dosés à 100 mg et offerts en flacons de 30 comprimés.

Liste des ingrédients non médicinaux

Un comprimé enrobé blanc de forme ovale contient 100 mg de ritonavir ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : copovidone, dioxyde de silice colloïdale/silice colloïdale anhydre, phosphate dicalcique anhydre/hydrogénophosphate de calcium anhydre, monolaurate de sorbitane/laurate de sorbitane, stéaryl fumarate de sodium. Les ingrédients composant l'enrobage comprennent : dioxyde de silice colloïdale/silice colloïdale anhydre, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol 400/macrogol 400, polyéthylène glycol 3350/macrogol 3350, polysorbate 80, talc et dioxyde de titane E171.

NORVIR en solution buvable

La solution buvable NORVIR (ritonavir) est de couleur orange et est présentée dans un flacon multidose ambré de 240 mL. Chaque mesurette de 7,5 mL contient 600 mg de ritonavir (80 mg/mL).

Liste des ingrédients non médicinaux

Un mL de solution buvable contient 80 mg de ritonavir dans un excipient aromatisé au caramel et à la menthe poivrée ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique anhydre

pour ajuster le pH, arôme de caramel crémeux, éthanol, FD & C jaune no 6, huile de menthe poivrée, huile de ricin polyoxyl-35, propylèneglycol, saccharine sodique et eau.

NORVIR SEC (capsules élastiques molles)

Les capsules élastiques molles NORVIR SEC sont de couleur blanche, de forme cylindrique, et imprimées du logo d'Abbott, du chiffre 100 et de l'Abbo-Code DS. Elles sont dosées à 100 mg et offertes en flacons de 120 capsules.

Liste des ingrédients non médicinaux

Une capsule élastique molle contient 100 mg de ritonavir ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : butylhydroxytoluène, éthanol, gélatine, encre opacode noire (oxyde de fer), acide oléique, huile de ricin polyoxyl-35, eau purifiée, dioxyde de titane, sorbitol et glycérine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ritonavir

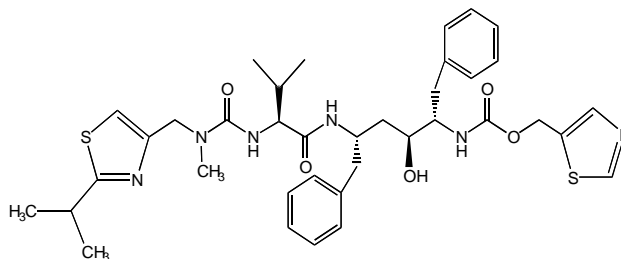
Dénomination chimique : Ester de 10-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-1-[2-(1-méthyléthyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis (phénylméthyl)-acide 2,4,7,12-tétraazatridécan-13-oïque, 5-thiazolylméthyl, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]

Formule moléculaire et
masse moléculaire :

$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

720,95

Formule développée :



Propriétés
physicochimiques :

Le ritonavir est une poudre dont la couleur varie de blanc à ocre clair.

Solubilité :

Le ritonavir a un goût métallique amer. Il est aisément soluble dans le méthanol et l'éthanol, soluble dans l'isopropanol et presque insoluble dans l'eau.

ÉTUDES CLINIQUES

On a évalué l'activité de NORVIR (ritonavir) administré seul ou en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez 1 446 patients participant à 2 études à double insu et à répartition aléatoire. De plus, on a évalué le traitement par NORVIR administré en association avec la zidovudine et la zalcitabine au cours d'une étude ouverte et non comparative menée chez 32 patients.

Aspect démographiques et organisation des études

Tableau 8. Résumé des données démographiques lors des études cliniques portant sur des indications précises

	N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe Race (% H/F) (% B/A) ¹	Taux moyen de cellules CD ₄ au départ (plage)
Patients dont la maladie est à un stade avancé et ayant déjà reçu des antirétroviraux							
	I	Étude internationale multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et à deux groupes parallèles	NORVIR, solution buvable ou capsules semi-solides (600 mg 2 f.p.j. [‡]) vs Placebo Voie orale 6 mois à double insu, et période de suivi ouverte de 14 mois	1090	38,9 ans (15 - 72)	92/8 86/14	32 cellules/microlitre (0 - 154) ²
Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux							
	II	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et à trois groupes parallèles	NORVIR, solution buvable ou capsules semi-solides (600 mg 2 f.p.j.) vs zidovudine, capsules (200 mg 3 f.p.j.) vs NORVIR, solution buvable ou capsules semi-solides (600 mg 2 f.p.j.) + zidovudine, capsules (200 mg 3 f.p.j.) Voie orale 8 - 12 mois	356	36,0 ans (18 - 69)	91/9 83/17	364 cellules/microlitre Plage : 139 - 1054 (200 - 500) ³
Multithérapie chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux							

	III	Étude multicentrique ouverte de phase II	Tritérapie : NORVIR (600 mg 2 f.p.j.) + zidovudine (200 mg 3 f.p.j.) + zalcitabine (0,75 mg 3 f.p.j.) Voie orale 6 mois	32	38,1 ans (29 - 52)	88/12 97/3	Médiane : 83 > 100 cellules/microlitre (81 %)⁴
<p>1 Pourcentage (%) hommes/femmes; pourcentage (%) Blancs/autre</p> <p>2 Environ 50 % des patients avaient un taux de CD₄ au départ ≤ 20 cellules/microlitre, et seulement 22 % avaient un taux > 50 cellules/microlitre.</p> <p>3 Environ 75 % des patients étaient également distribués dans cette plage</p> <p>4 La majorité (81 %) des patients avaient un taux de CD₄ au départ > 100 cellules/microlitre</p> <p>‡ f.p.j. = fois par jour</p>							

Résultats des études

Patients dont la maladie est à un stade avancé et ayant déjà reçu des antirétroviraux

L'étude I était une étude à double insu et à répartition aléatoire menée chez des patients infectés par le VIH, et recevant déjà un traitement antirétroviral depuis au moins 9 mois et dont le nombre de cellules CD₄ au départ était ≤ 100 cellules/microlitre. On a ajouté NORVIR à raison de 600 mg deux fois par jour ou un placebo au traitement antirétroviral de départ de chaque patient, qui était constitué de un ou de 2 agents antirétroviraux approuvés. L'étude a regroupé 1 090 patients dont le nombre moyen de CD₄ au début de l'étude était de 32 cellules/microlitre. La durée médiane du suivi était de 6 mois.

L'incidence cumulative sur 6 mois de l'évolution clinique de la maladie ou de la mortalité était de 17 % chez les patients qui ont pris NORVIR et de 34 % chez ceux qui ont reçu le placebo. Cette différence est statistiquement significative.

La mortalité cumulative sur 6 mois était de 5,8 % chez les patients qui ont pris NORVIR et de 10,1 % chez ceux qui ont reçu le placebo. Cette différence est statistiquement significative.

En outre, on a analysé les changements moyens du nombre de CD₄ par rapport aux valeurs de départ au cours des 16 premières semaines de l'étude chez les 211 premiers patients inscrits (nombre moyen de CD₄ au départ = 29 cellules/microlitre); cette analyse a démontré que NORVIR était associé à des augmentations plus importantes du nombre de CD₄ que le placebo. NORVIR a également entraîné une diminution moyenne plus importante du taux d'ARN viral par rapport aux valeurs de départ, que le placebo.

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

Dans l'étude II, qui portait sur 356 patients infectés par le VIH dont le nombre moyen de CD₄ au départ était de 364 cellules/microlitre et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, les patients ont reçu, à la suite d'une répartition aléatoire, soit NORVIR à raison de 600 mg deux fois par jour, soit de la zidovudine à raison de 200 mg 3 fois par jour, soit encore une association de ces médicaments. On a analysé les variations moyennes du nombre des cellules CD₄ par rapport aux valeurs de départ au cours des 16 premières semaines de l'étude; on a alors constaté que NORVIR utilisé seul ainsi que l'association médicamenteuse ont entraîné une plus grande augmentation moyenne du nombre de CD₄ que la zidovudine utilisée seule. De plus, NORVIR utilisé seul avait mené à une augmentation plus importante du nombre de CD₄ que l'association médicamenteuse. De même, la diminution moyenne du taux moyen d'ARN viral par rapport aux valeurs de départ était plus importante avec NORVIR utilisé seul qu'avec l'association médicamenteuse ou la zidovudine utilisée seule.

Traitement d'association comportant NORVIR, la zidovudine et la zalcitabine chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

Dans l'étude III, étude ouverte et non comparative, 32 patients infectés par le VIH et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux ont pris NORVIR en monothérapie à raison de 600 mg deux fois par jour. Après 14 jours de traitement par NORVIR seul, on a ajouté la zidovudine et la zalcitabine à raison de 200 mg 3 fois par jour et de 0,75 mg 3 fois par jour, respectivement. Les résultats du traitement d'association obtenus au cours des 20 premières semaines de l'étude ont montré des augmentations médianes du nombre de CD₄, de 83 cellules/microlitre au départ, à 106. La baisse moyenne dans les taux d'ARN viral, par rapport aux valeurs de départ, était de 1,69 à 1,92 (unité logarithmique).

Études pivots comparatives de biodisponibilité

Norvir en comprimés enrobés

Une étude de phase I ouverte et croisée, à répartition aléatoire, divisée en deux périodes et portant sur une dose unique a été menée chez des sujets non à jeun (repas à teneur moyenne en matières grasses). Afin d'assurer la valeur globale du risque alpha à 0,05, l'intervalle de confiance a été fixé à 92,8 % pour chacune des deux périodes de l'étude. On a mis fin à l'étude après avoir obtenu les résultats de l'analyse des données de la première période qui consistait à comparer l'ampleur et la vitesse d'absorption du ritonavir par suite de l'administration d'une dose unique de 100 mg de NORVIR en comprimé enrobé ou en capsule élastique molle administrée à 84 volontaires sains, hommes ou femmes. Les résultats de l'analyse des données de la première période sont présentés au **tableau 9**.

Tableau 9. Données comparatives sur la biodisponibilité de NORVIR en comprimés enrobés à 100 mg et de NORVIR en capsules élastiques molles à 100 mg

Ritonavir (1 x 100 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude Avec nourriture – Schéma A (n = 84)	Référence Avec nourriture – Schéma B (n = 84)	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUE S (%)	Intervalle de confiance à 92,8 %
ASC _t (mcg•h/mL)	3,154 3,6 (54)	2,780 3,3 (78)	113,4	107 - 121
ASC _{inf} (mcg •h/mL)	3,253 3,7 (55)	2,949 3,5 (82)	110,3	104 - 117
C _{max} (mcg /mL)	0,367 0,44 (66)	0,290 0,35 (75)	126,4	115 - 139
t _{max} ^a (h)	4,4 (26)	6,0 (66)		
t _{1/2} ^b (h)	6,10 (22)	6,45 (28)		
Schéma A : 100 mg de ritonavir administré sous forme de comprimé enrobé, avec nourriture, schéma à l'étude. Schéma B : 100 mg de ritonavir administré sous forme de capsule élastique molle (préparation commercialisée), avec nourriture. a t _{max} : Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% du coefficient de variation) seulement. b t _{1/2} : Exprimée sous forme de moyenne harmonique (% du coefficient de variation) seulement.				

En outre, une étude de phase I ouverte et croisée, à répartition aléatoire, divisée en 3 périodes et portant sur une dose unique, a été menée chez 27 volontaires sains, hommes ou femmes, qui ont reçu au hasard 3 schémas posologiques visant à évaluer la bioéquivalence d'une dose de NORVIR en comprimé enrobé à 100 mg administré à jeun, avec un repas à teneur moyenne en matières grasses et avec un repas à teneur élevée en matières grasses. Le **tableau 10** présente les données comparatives sur la biodisponibilité.

Tableau 10. Données comparatives sur la biodisponibilité de NORVIR en comprimés enrobés à 100 mg administrés à jeun, avec un repas à teneur moyenne en matières grasses et avec un repas à teneur élevée en matières grasses

Ritonavir (1 x 100 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
PARAMÈTRE	RÉFÉRENCE À jeun – Schéma C) (n = 26)	À L'ÉTUDE Teneur élevée en matières grasses – Schéma A (n = 26)	À L'ÉTUDE Teneur moyenne en matières grasses – Schéma B (n = 27)	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%) (INTERVALLES DE CONFIANCE)
ASC _t (mcg•h/mL)	3,981 4,6 (43)	3,044 3,6 (44)	3,135 3,8 (51)	A/C = 77 (70 – 84) B/C = 79 (72 – 87)
ASC _{inf} (mcg •h/mL)	4,049 4,7 (43)	3,137 3,7 (45)	3,218 3,9 (52)	A/C = 78 (70 – 85) B/C = 80 (72 – 87)
C _{max} (mcg /mL)	0,51 0,60 (51)	0,384 0,44 (46)	0,392 0,47 (56)	A/C = 77 (66 - 90) B/C = 78 (68 - 91)
t _{max} ^a (h)	3,2 (37)	4,8 (23)	4,3 (27)	
t _{1/2} ^b (h)	5,49 (20)	5,98 (20)	5,81 (20)	
Schéma A : 100 mg de ritonavir administré sous forme de comprimé enrobé, avec repas à teneur élevée en matières grasses, schéma à l'étude.				
Schéma B : 100 mg de ritonavir administré sous forme de comprimé enrobé, avec repas à teneur moyenne en matières grasses, schéma à l'étude.				
Schéma C : 100 mg de ritonavir administré sous forme de comprimé enrobé, à jeun, schéma de référence.				
a t _{max} : Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% du coefficient de variation) seulement.				
b t _{1/2} : Exprimée sous forme de moyenne harmonique (% du coefficient de variation) seulement.				

NORVIR® SEC (capsules élastiques molles)

Dans le cadre d'une étude de phase I ouverte et croisée, à répartition aléatoire, divisée en 3 périodes et portant sur une dose unique, 57 volontaires sains, hommes ou femmes, ont reçu au hasard 3 schémas posologiques visant à montrer la bioéquivalence d'une dose de 600 mg de NORVIR (6 capsules élastiques molles à 100 mg) et d'une dose de 7,5 mg de NORVIR (solution buvable à 80 mg/mL), administrées à jeun ou avec de la nourriture. Le **tableau 11** présente un résumé des données comparatives sur la biodisponibilité.

Tableau 11. Données comparatives sur la biodisponibilité de NORVIR en capsules élastiques molles à 100 mg et de NORVIR en solution buvable à 80 mg/mL

PARAMÈTRE	RÉFÉRENCE (Avec nourriture – Schéma A) (n = 57)	À L'ÉTUDE (Avec nourriture – Schéma B) (n = 57)	À L'ÉTUDE (À jeun – Schéma C) (n = 57)	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)
ASC _t (mcg•h/mL)	77,0 109,3 (54,4)	104,2 121,4 (44,2)	93,3 108,5 (47,7)	B/A = 135,4 C/B = 89,5
ASC ₄₀ (mcg •h/mL)	77,1 109,3 (54,4)	104,2 121,4 (44,2)	93,3 108,5 (47,7)	B/A = 135,3 C/B = 89,5
ASC _{inf} (mcg •h/mL)	77,2 109,6 (54,5)	104,6 121,7 (44,2)	93,5 108,7 (47,7)	B/A = 135,4 C/B = 89,4
C _{max} (mcg /mL)	8,8 11,9 (44,6)	11,91 13,6 (39,5)	12,73 14,5 (40,2)	B/A = 135,3 C/B = 107,0
t _{max} ^a (h)	3,8 4,1 (38,4)	5,2 5,5 (35,9)	3,9 4,4 (70,2)	B/A = 138,3 C/B = 74,0
t _{1/2} ^b (h)	4,31 4,23 (20,0)	4,04 3,96 (23,3)	4,30 4,21 (21,7)	B/A = 93,6 C/B = 106,6
Bêta h ⁻¹	0,161 0,164 (20,0)	0,172 0,175 (18,5)	0,161 0,165 (21,9)	B/A = 106,8 C/B = 93,8
Cl/F (L/h)	6,8 28,0 (405,5)	5,7 9,8 (260,3)	6,4 12,7 (357,6)	B/A = 83,8 C/B = 111,8
Schéma A : 600 mg de NORVIR administré sous forme de solution à 80 mg/mL (7,5 mL), avec nourriture, schéma de référence (préparation originale K-5).				
Schéma B : 600 mg de NORVIR administré sous forme de six capsules élastiques molles à 100 mg, avec nourriture, schéma à l'étude, préparation n° 2.				
Schéma C : 600 mg de NORVIR administré sous forme de six capsules élastiques molles à 100 mg, à jeun, schéma à l'étude, préparation n° 2.				
a	t _{max} : Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% du coefficient de variation) seulement.			
b	t _{1/2} : Exprimée sous forme de moyenne harmonique seulement.			

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données chez l'animal

Pharmacodynamie

On a administré par voie orale du ritonavir à des souris ou à des rats à des doses de 5 à 50 mg/kg afin de déterminer les effets que pourrait avoir ce médicament sur divers paramètres neuropharmacologiques. Chez la souris, le ritonavir n'a pas eu d'effet significatif sur la performance au test de la tige tournante ni sur le temps nécessaire au sommeil induit par l'éthanol ou par le pentobarbital. Chez le rat, on n'a observé aucun effet sur l'activité motrice spontanée ni sur la performance au test de la tige tournante.

Le ritonavir ne produit aucun effet significatif du point de vue pharmacologique sur la fréquence cardiaque ou sur la tension artérielle lorsqu'on l'administre par voie orale à des rats non anesthésiés à des doses de 20 ou de 50 mg/kg. Ce médicament a aussi été administré par

perfusion intraveineuse dans un excipient composé de 20 % d'éthanol et de 15 % de propylèneglycol dans du dextrose à 5 % dans de l'eau à des chiens anesthésiés par le pentobarbital et branchés sur des instruments de mesure des divers paramètres cardio-vasculaires.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de ritonavir se sont élevées à 15,11 mcg/mL. Bien que l'excipient exerce lui-même des effets hémodynamiques se traduisant par une dépression cardiaque, le ritonavir n'a produit aucun effet additionnel uniforme sur la pression pulmonaire, la pression générale, la résistance générale, la pression veineuse centrale, le débit cardiaque, la dp/dt ventriculaire gauche ni sur la pression télédiastolique.

Le ritonavir n'a pas eu d'effet sur le tonus de base ni sur les contractions induites par le carbachol de l'iléon isolé de cobaye.

Données chez l'humain

Pharmacodynamie

Une étude de phase I, ouverte, croisée, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et traitement de référence (moxifloxacine, 400 mg une fois par jour) a été menée chez des volontaires en bonne santé. NORVIR était administré à raison de 400 mg deux fois par jour. Le 3^e jour, les concentrations de ritonavir étaient environ de 1,5 fois plus élevées que celles observées avec NORVIR administré à raison de 600 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre. On a effectué des électrocardiographies numériques à trois reprises le 3^e jour de l'étude et on a comparé les résultats à ceux obtenus au début de l'étude aux mêmes heures. À ces concentrations élevées, l'augmentation maximale de l'intervalle QTcF était de 5,5 ms avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 7,6 ms. Cette augmentation n'est pas significative sur le plan clinique.

L'intervalle PR absolu le 3^e jour et la variation par rapport aux valeurs de départ ont aussi été évaluées. L'intervalle PR le plus élevé était de 252 ms et aucun bloc cardiaque du 2^e ou du 3^e degré n'a été observé. Une analyse exposition-réponse a permis de prédire que l'effet du ritonavir sur l'intervalle PR atteint un plateau autour de 20 ms; par conséquent, il est peu probable que l'administration de ritonavir à raison de 600 mg deux fois par jour entraîne un allongement cliniquement significatif de l'intervalle PR.

Pharmacocinétique

Pour obtenir des renseignements sur le comportement pharmacocinétique du ritonavir, consulter la section **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Pharmacocinétique**.

Les effets de l'administration concomitante de ritonavir et d'autres médicaments sur l'ASC, la C_{max} et la C_{min} sont résumés au **tableau 12** (effet des autres médicaments sur le ritonavir) et au **tableau 13** (effet du ritonavir sur les autres médicaments).

Tableau 12. Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques du ritonavir administré en concomitance avec d'autres médicaments. (Voir le tableau 5 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique.)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Dose de NORVIR	n	ASC (%) (IC à 95 %)	C _{max} (%) (IC à 95 %)	C _{min} (%) (IC à 95 %)
Clarithromycine	500 mg toutes les 12 h 4 jours	200 mg toutes les 8 h 4 jours	22	↑ 12 % (2; 23 %)	↑ 15 % (2; 28 %)	↑ 14 % (- 3; 36 %)
Didanosine	200 mg toutes les 12 h 4 jours, environ 2,5 h avant NORVIR	600 mg toutes les 12 h 4 jours	12	↔	↔	↔
Fluconazole	400 mg jour 1, 200 mg par jour 4 jours	200 mg toutes les 6 h 4 jours	8	↑ 12 % (5; 20 %)	↑ 15 % (7; 22 %)	↑ 14 % (0; 26 %)
Fluoxétine	30 mg toutes les 12 h 8 jours	dose unique de 600 mg	16	↑ 19 % (7; 34 %)	↔	N. D.
Kétoconazole	200 mg par jour 7 jours	500 mg toutes les 12 h 10 jours	12	↑ 18 % (- 3; 52 %)	↑ 10 % (- 11; 36 %)	N. D.
Rifampine	600 mg ou 300 mg par jour 10 jours	500 mg toutes les 12 h 20 jours	7,9*	↓ 35 % (7; 55 %)	↓ 25 % (- 5; 46 %)	↓ 49 % (- 14; 91 %)
Voriconazole	400 mg toutes les 12 h, 1 jour; puis 200 mg toutes les 12 h 8 jours	400 mg toutes les 12 h 9 jours	17	↔	↔	N. D.
Zidovudine	200 mg toutes les 8 h 4 jours	300 mg toutes les 6 h 4 ours	10	↔	↔	↔

↑ Indique une augmentation; ↓ indique une diminution; ↔ indique l'absence de changement.

* Étude avec groupe parallèle; les chiffres indiquent le nombre de sujets ayant reçu respectivement l'association et la posologie témoin.

Définitions : h = heure; ND = non décelée

Tableau 13. Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des autres médicaments administrés en concomitance avec le ritonavir (Voir le tableau 5 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique.)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Dose de NORVIR	n	ASC (%) (IC à 95 %)	C _{max} (%) (IC à 95 %)	C _{min} (%) (IC à 95 %)
<i>Antirétroviraux</i>						
Atazanavir	300 mg toutes les 24 h jours 1 à 20	100 mg toutes les 24 h jours 11 à 20	28	↑ 3,4 fois	↑ 1,9 fois	↑ 11,9 fois
Darunavir	dose unique de 800 mg	Ajustement posologique : de 300 à 600 mg toutes les 12 h sur une période de 6 jours	8	↑ 9,2 fois	↑ 2 fois	Non signalée
Indinavir ¹	400 mg toutes les 12 h 15 jours	400 mg toutes les 12 h 15 jours	10	↑ 6 % (-14; 29 %) ↓ 7 % (-22; 28 %)	↓ 51 % (40; 61 %) ↓ 62 % (52; 70 %)	↑ 4 fois (2,8; 6,8 fois) ↑ 4 fois (2,5; 6,5 fois)
Saquinavir ²	400 mg toutes les 12 h état d'équilibre	400 mg toutes les 12 h état d'équilibre	7	↑ 17 fois (9; 31 fois)	↑ 14 fois (7; 28 fois)	N. D.
Maraviroc	100 mg toutes les 12 h	100 mg toutes les 12 h	8	↑ 28 %	↑ 161 %	Non signalée
<i>Autres agents</i>						
Alprazolam	dose unique de 1 mg	500 mg toutes les 12 h 10 jours	12	↓ 12 % (- 5; 30 %)	↓ 16 % (5; 27 %)	N. D.
Clarithromycine	500 mg toutes les 12 h 4 jours	200 mg toutes les 8 h 4 jours	22	↑ 77 % (56; 103 %)	↑ 31 % (15; 51 %)	↑ 2,8 fois (2,4; 3,3 fois)
Métabolite 14-OH-clarithromycine				↓ 100 %	↓ 99 %	↓ 100 %
Désipramine	dose unique de 100 mg	500 mg toutes les 12 h 12 jours	14	↑ 145 % (103; 211 %)	↑ 22 % (12; 35 %)	N. D.
Métabolite 2-OH-désipramine				↓ 15 % (3; 26 %)	↓ 67 % (62; 72 %)	N. D.
Didanosine	200 mg toutes les 12 h 4 jours, environ 2,5 h avant NORVIR	600 mg toutes les 12 h 4 jours	12	↓ 13 % (0; 23 %)	↓ 16 % (5; 26 %)	↔
Éthinylœstradiol	dose unique de 50 mcg	500 mg toutes les 12 h 16 jours	23	↓ 40 % (31; 49 %)	↓ 32 % (24; 39 %)	N. D.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Dose de NORVIR	n	ASC (%) (IC à 95 %)	C_{max} (%) (IC à 95 %)	C_{min} (%) (IC à 95 %)
Propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse	200 mcg/jour 7 jours	100 mg toutes les 12 h 7 jours	18	↑ approx. 350 fois ⁶	↑ approx. 25 fois ⁶	
Kétoconazole	200 mg par jour 7 jours	500 mg toutes les 12 h 10 jours	12	↑ 3,4 fois (2,8; 4,3 fois)	↑ 55 % (40; 72 %)	N. D.
Mépéridine	dose orale unique de 50 mg	500 mg toutes les 12 h 10 jours	8	↓ 62 % (59; 65 %)	↓ 59 % (42; 72 %)	N. D.
Métabolite normépéridine			6	↑ 47 % (-24; 345 %)	↑ 87 % (42; 147 %)	N. D.
Méthadone ³	dose unique de 5 mg	500 mg toutes les 12 h 15 jours	11	↓ 36 % (16; 52 %)	↓ 38 % (28; 46 %)	N. D.
Raltégravir	dose unique de 400 mg	100 mg toutes les 12 h 16 jours	10	↓ 16 % (-30; 1 %)	↓ 24 % (-45; 4 %)	↓ 1 % (-30; 40 %)
Rifabutine	150 mg par jour 16 jours	500 mg toutes les 12 h 10 jours	5,11*	↑ 4 fois (2,8; 6,1 fois)	↑ 2,5 fois (1,9; 3,4 fois)	↑ 6 fois (3,5; 18,3 fois)
Métabolite 25-O-désacétyl rifabutine				↑ 38 fois (28; 56 fois)	↑ 16 fois (13; 20 fois)	↑ 181 fois (N. D.)
Sildénafil	dose unique de 100 mg	500 mg 2 f.p.j. ‡ 8 jours	28	↑ 11 fois	↑ 4 fois	N. D.
Sulfaméthoxazole ⁴	dose unique de 800 mg	500 mg toutes les 12 h 12 jours	15	↓ 20 % (16; 23 %)	↔	N. D.
Tadalafil	dose unique de 20 mg	200 mg toutes les 12 h		↑ 124 %	↔	N. D.
Théophylline	3 mg/kg toutes les 8 h 15 jours	500 mg toutes les 12 h 10 jours	13; 11*	↓ 43 % (42; 45 %)	↓ 32 % (29; 34 %)	↓ 57 % (55; 59 %)
Trazodone	dose unique de 50 mg	200 mg toutes les 12 h 10 jours	10	↑ 2,4 fois	↑ 34 %	
Triméthoprime ⁴	dose unique de 160 mg	500mg toutes les 12 h 12 jours	15	↑ 20 % (3; 43 %)	↔	N. D.
Vardénafil	5 mg	600 mg toutes les 12 h		↑ 49 fois	↑ 13 fois	N. D.
Voriconazole	400 mg toutes les 12 h, 1 jour; puis 200 mg toutes les 12 h 8 jours	400 mg toutes les 12 h 9 jours	17	↓ 82 %	↓ 66 %	Non signalée

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Dose de NORVIR	n	ASC (%) (IC à 95 %)	C _{max} (%) (IC à 95 %)	C _{min} (%) (IC à 95 %)
Warfarine	dose unique de 5 mg	400 mg toutes les 12 h 12 jours	12	↑ 9 % (-17; 44 %)⁵	↓ 9 % (-16; -2 %)⁵	N. D.
S-warfarine						N. D.
R-warfarine				↓ 33 % (-38; -27 %)⁵	↔	N. D.
Zidovudine	200 mg toutes les 8h 4 jours	300 mg toutes les 6 h 4 jours	9	↓ 25 % (15; 34 %)	↓ 27 % (4; 45 %)	N. D.

- 1: NORVIR et l'indinavir ont été administrés en concomitance pendant 15 jours; au jour 14, les doses ont été administrées après un petit-déjeuner contenant 15 % de matières grasses (757 Cal) et après une collation en soirée contenant 9 % de matières grasses (236 Cal) et, au jour 15, les doses ont été administrées après un petit-déjeuner contenant 15 % de matières grasses (757 Cal) et après un dîner contenant 32 % de matières grasses (815 Cal). La C_{min} de l'indinavir a également quadruplé (4 X). On a évalué les effets comparativement au schéma posologique de 800 mg d'indinavir pris à jeun toutes les 8 heures.
 - 2: Comparativement au schéma posologique standard du saquinavir : 600 mg toutes les 8 heures (n = 114).
 - 3: On a évalué les effets comparativement au schéma posologique standard d'une dose unique de 20 mg de méthadone
 - 4: Sulfaméthoxazole et triméthoprime pris sous forme d'un seul comprimé.
 - 5: IC à 90 % présenté pour les rapports de l'ASC et de la C_{max} pour la R-warfarine et la S-warfarine.
 - 6: Cette augmentation significative des concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone a entraîné une diminution significative (86 %) de l'ASC du cortisol plasmatique.
- ‡ Sujets pendant toute la période de l'étude, un sous-groupe de sujets a reçu le schéma posologique mentionné.
- * Étude avec groupe parallèle; les chiffres indiquent le nombre de sujets ayant reçu respectivement l'association et la posologie témoin.

↑ Indique une augmentation; ↓ indique une diminution; ↔ indique l'absence de changement.

Définitions : f.p.j. = fois par jour; N. D. = non décelée

MICROBIOLOGIE

Résistance

Des isolats du VIH-1 possédant une sensibilité réduite au ritonavir ont été sélectionnés in vitro. Une analyse génotypique de ces isolats a montré des mutations au niveau du gène codant de la protéase du VIH, aux acides aminés en position 84 (Ile à Val), 82 (Val à Phe), 71 (Ala à Val) et 46 (Met à Ile). On a étudié les modifications phénotypiques (n = 18) et génotypiques (n = 44) des isolats viraux de patients choisis et traités par le ritonavir au cours des essais de phase I et II, pendant 3 à 32 semaines. Les mutations de la protéase du VIH observées chez les isolats provenant de 41 patients semblaient se produire de manière ordonnée et par paliers; en séquence, ces mutations survenaient aux positions 82 (Val à Ala ou Phe), 54 (Ile à Val), 71 (Ala à Val ou Thr) et 36 (Ile à Leu). Elles étaient suivies de combinaisons de mutations au niveau des acides aminés de 5 positions spécifiques additionnelles.

On a mené, chez 18 patients, des analyses phénotypiques et génotypiques sur des virus libres isolés à partir du plasma, et 12 d'entre eux ont montré une sensibilité in vitro réduite au ritonavir. Chez les 18 patients, on a constaté au moins une mutation au niveau du gène codant de la protéase virale. Même si la mutation 82 apparaît comme un facteur déterminant, elle est insuffisante pour conférer une résistance phénotypique. Cette résistance a été définie comme une diminution d'un facteur ≥ 5 de la sensibilité virale in vitro par rapport aux valeurs de départ. La signification clinique des changements phénotypiques et génotypiques associés au traitement par NORVIR reste à établir.

Résistance croisée à d'autres antirétroviraux

On a observé divers degrés de résistance croisée parmi les inhibiteurs de la protéase. Des isolats en série du VIH provenant de 6 patients traités par NORVIR ont révélé une diminution de la sensibilité in vitro au ritonavir. Toutefois, on n'a pas observé de baisse concordante de la sensibilité in vitro au saquinavir, quand ils sont comparés aux isolats de départ appariés. Par ailleurs, on a noté une diminution de la sensibilité in vitro à l'indinavir (facteur 8) dans les isolats de 2 de ces patients. Les isolats de 5 patients ont aussi fait l'objet d'une recherche de résistance croisée à l'amprénavir et au nelfinavir; dans les isolats de 2 patients, on a constaté une diminution de la sensibilité au nelfinavir (facteur 12 à 14); par contre, aucune baisse de la sensibilité à l'amprénavir n'a été notée. Il est peu probable qu'une résistance croisée entre le ritonavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse se produise, car les enzymes cibles mises en jeu sont différentes. Un isolat résistant à la zidovudine ayant été testé in vitro a conservé une sensibilité complète au ritonavir.

TOXICOLOGIE

On a évalué la toxicité du ritonavir chez la souris, le rat, le chien et le lapin dans des études allant de l'administration orale d'une dose unique à l'administration orale pendant 6 mois. On a recherché les effets défavorables possibles à toutes les phases du processus de reproduction et l'on a de plus effectué la batterie, généralement acceptée, d'études de mutagenèse in vitro et in vivo. La section qui suit résume les résultats de ces études. Le foie et la rétine constituaient les organes cibles les plus importants d'après les études de toxicité. Les altérations de la rétine secondaires à une phospholipidose étaient limitées aux rongeurs, et l'on ne croit pas qu'il y ait un risque indu pour les humains. Les chiens semblaient moins sensibles que les rongeurs aux effets hépatotoxiques du ritonavir. Les études cliniques effectuées chez l'humain n'ont pas révélé de forte incidence de complications hépatiques (voir **EFFETS SECONDAIRES**).

Toxicité aiguë

Le ritonavir exerce une faible toxicité aiguë quand il est administré à des rongeurs par voie orale, mais il est plus toxique lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Cette variation est probablement due au fait que la toxicité aiguë du ritonavir est davantage liée à la C_{\max} plasmatique qu'aux valeurs de l'ASC, et la C_{\max} est fort probablement beaucoup plus élevée après une injection intraveineuse. Administrée par voie orale dans un excipient composé de propylène glycol et d'alcool éthylique (95:5, v/v) et contenant deux équivalents molaires de

l'acide sulfo-p-toluénique monohydraté, la dose létale médiane (DL₅₀) excède généralement la dose limite de 2 500 mg/kg chez la souris et le rat. Les signes d'intoxication chez les deux espèces comprennent la diminution de l'activité, l'ataxie, la dyspnée, le strabisme, la prostration et les tremblements.

Administrée par voie intraveineuse, la dose létale approximative (DLA) varie de 35 à 80 mg/kg chez les deux espèces. Les signes d'intoxication comprennent la diminution de l'activité, l'ataxie, la dyspnée, l'exophtalmie et les convulsions cloniques.

Toxicité subchronique

Rat

Au cours d'une étude d'un mois portant sur des rats, on a administré par gavage des doses de 0, 15, 50 ou 150 mg/kg/jour à des mâles et de 0, 15, 50 ou 100 mg/kg/jour à des femelles. L'exposition médicamenteuse (ASC) vers la fin du traitement était de 3,64, 27,61 et 63,32 mcg•h/mL chez les mâles traités aux doses de 15, 50 et 150 mg/kg/jour et de 5,34, 24,50 et 91,34 mcg•h/mL chez les femelles traitées aux doses de 15, 50 et 100 mg/kg/jour.

Les signes cliniques liés au traitement (diminution de l'activité, émaciation, posture courbée, faiblesse et poils abdominaux tachés d'urine) se sont manifestés chez les rats traités à forte dose. En outre, le poids corporel et le gain de poids corporel moyens chez ces rats étaient inférieurs à ceux des rats témoins. Sur le plan anatomopathologique, les variations entre les rats traités et les rats témoins se limitaient à une augmentation minimale des globulines sériques et des monocytes chez les rats recevant 50 mg/kg/jour ou plus. Aucune modification de l'activité des enzymes hépatiques n'a été observée. Le poids moyen du foie s'est accru chez les rats traités par 50 mg/kg/jour ou plus, et le poids de la thyroïde a augmenté chez les rats recevant 100 mg/kg/jour. On a déterminé que les organes cibles étaient le foie, la thyroïde et l'œil. Les changements hépatiques étaient : hépatomégalie, hépatocytes multinucléés et (ou) inflammation périportale focale légère chez les rats recevant 50 mg/kg/jour ou plus. Une hypertrophie d'intensité légère ou modérée de l'épithélium folliculaire s'est aussi manifestée chez les rats traités par 50 mg/kg/jour ou plus.

On a constaté une hypertrophie minimale et une granularité cytoplasmique de l'épithélium pigmentaire de la rétine (ÉPR) chez les rats traités à forte dose. Les changements thyroïdiens et oculaires ont disparu après une période de récupération d'un mois, contrairement aux changements hépatiques. Dans cette étude, la dose sans effet toxique a été évaluée à 15 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition médicamenteuse générale variant entre 3,6 et 4,7 mcg•h/mL chez le mâle et entre 5,3 et 8,9 mcg•h/mL chez la femelle (environ 1/25 de l'exposition médicamenteuse prévue de 150 mcg•h/mL chez l'humain recevant 600 mg deux fois par jour).

Dans une étude de 3 mois menée sur des rats, on a administré par gavage des doses de 0, 25, 75 et 175 mg/kg/jour à des mâles et de 0, 25, 75 et 125 mg/kg/jour à des femelles. Les valeurs moyennes de l'ASC vers la fin du traitement étaient de 18, 43 et 97 mcg•h/mL chez les mâles traités avec 25, 75 et 175 mg/kg/jour et de 21, 73 et 98 mcg•h/mL chez les femelles traitées avec 25, 75 et 125 mg/kg/jour. Trois mâles recevant 175 mg/kg/jour et 2 femelles recevant 125 mg/kg/jour sont morts au cours du traitement. Chez les rats traités à forte dose, on a observé les signes cliniques suivants : ataxie, diminution de l'activité, déshydratation, émaciation, pelage rugueux, posture courbée, faiblesse, tremblements, corps froid au toucher, yeux pâles et strabisme, poils abdominaux tachés d'urine et décoloration de l'urine. Le poids corporel et la consommation de nourriture moyens étaient significativement plus faibles chez les rats du groupe forte dose que chez les rats témoins. Lors de l'examen oculaire préterminal, on a constaté que le système vasculaire choroïdien était pâle et les vaisseaux rétiniens, dilatés chez les rats traités à forte dose. Les électrorétinogrammes (ÉRG) enregistrés vers la fin du traitement ont révélé une diminution des valeurs moyennes de l'amplitude des ondes A et B et de l'amplitude de la réponse des bâtonnets ainsi qu'un allongement du temps de latence de l'onde A chez les rats traités à forte dose. Les changements oculaires et les effets sur les valeurs de l'amplitude des ondes A et B étaient encore manifestes chez les rats maintenus en vie pendant une période de récupération de 3 mois. Les valeurs moyennes des paramètres érythrocytaires étaient significativement plus faibles chez les rats traités à forte dose que chez les rats témoins. L'augmentation de l'ALT et de l'AST était significative chez les rats traités par rapport aux rats témoins. On a constaté une augmentation des valeurs moyennes de la GGT et du cholestérol chez les rats traités aux doses moyenne et forte. Les valeurs moyennes de l'hormone thyroïdienne (TSH) sérique étaient plus élevées chez les rats traités que chez les rats témoins, mais les valeurs de la thyroxine, ou T₄, étaient plus faibles chez les mâles traités aux doses moyenne et forte que chez les rats témoins. Le poids du foie était plus élevé chez les rats de tous les groupes traités que chez les rats témoins. L'examen histopathologique a révélé que le foie, l'œil et l'estomac étaient les principaux organes cibles. On a constaté des changements hépatiques (hépatocytes multinucléés, nécrose de cellules isolées, microgranulomes histiocytaires et péricholange chronique) chez les rats de tous les groupes traités et des atteintes rétinienne (hypertrophie de l'ÉPR et dégénérescence rétinienne) surtout chez les rats traités aux doses moyenne et forte. Une gastrite et une nécrose pyloriques d'intensité peu marquée ou légère ont été observées chez les rats traités aux doses moyenne et forte.

L'examen ultrastructural de l'œil a révélé une importante accumulation de phagosomes au niveau de l'ÉPR des rats traités aux doses moyenne et forte. Une atrophie ou une disparition du segment externe des photorécepteurs sont également survenues chez les rats traités à forte dose. L'examen ultrastructural du foie des rats traités a mis en évidence la présence de nombreuses inclusions irrégulières, opaques à la coloration, dans les hépatocytes et les phagocytes. Les changements hépatiques et oculaires ne sont pas disparus après une période de récupération de 3 mois. Dans cette étude, on a considéré que la dose sans effet toxique était inférieure à 25 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition médicamenteuse générale variant entre 18 et 21 mcg•h/mL (environ 1/8 de l'exposition médicamenteuse prévue de 150 mcg•h/mL chez l'humain recevant 600 mg deux fois par jour).

On a mené une étude sur des rats pendant 6 mois, au cours de laquelle on a administré par gavage des doses de 0, 25, 75 ou 175 mg/kg/jour à des mâles et de 0, 25, 75 ou 125 mg/kg/jour à des femelles, du jour 0 au jour 79. Après cette période, du fait d'une toxicité excessive induite par le traitement, la forte dose chez le mâle a été abaissée à 150 mg/kg/jour et chez la femelle, à 100 mg/kg/jour. Au jour 174 de l'étude, l'ASC moyenne était de 14,3, 60,7 et 83,4 mcg•h/mL chez les mâles traités aux doses de 25, 75 et 150 mg/kg/jour et de 21,5, 76,2 et 174,5 mcg•h/mL chez les femelles traitées aux doses de 25, 75 et 100 mg/kg/jour. Une femelle traitée à dose moyenne et deux mâles et 5 femelles traités à forte dose sont morts au cours de l'étude. Chez les rats traités à forte dose, on a observé les signes cliniques suivants : déshydratation, émaciation, posture courbée, diminution de l'activité, faiblesse, sédation, tremblements, corps froid au toucher, poils emmêlés, pelage rugueux, strabisme, poils tachés d'urine, hypersalivation et selles anormales. Le poids corporel et la consommation de nourriture moyens étaient plus faibles chez les rats du groupe forte dose que chez les rats témoins. Lors de l'examen oculaire préterminal, on a constaté que le système vasculaire choroïdien était pâle et (ou) que les vaisseaux rétinien étaient dilatés chez certains rats traités à forte dose. Les valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont diminué de façon significative dans les groupes doses moyenne et forte. Les changements morphologiques des érythrocytes laissaient croire qu'une anémie hémolytique légère à évolution lente s'était manifestée chez certains rats. On a observé une augmentation variant de légère à importante des valeurs de l'ALT et de l'AST sériques chez certains rats de tous les groupes traités. En outre, les valeurs de la GGT, de la bilirubine totale, de l'ALP et du cholestérol sérique se sont accrues chez les rats traités aux doses moyenne et forte. Les taux moyens des triglycérides sériques ont diminué de façon significative chez les mâles de tous les groupes traités comparativement aux rats témoins; par contre, les valeurs des triglycérides ont augmenté chez les femelles du groupe forte dose. Les valeurs moyennes de la TSH étaient plus élevées dans les groupes traités que dans le groupe témoin, et les valeurs de la T₄ (thyroxine) étaient plus faibles chez les rats traités aux doses moyenne et forte que chez les rats témoins. Le poids moyen du foie était plus élevé dans tous les groupes traités que dans le groupe témoin. L'examen histopathologique a révélé que le foie, l'œil, le rein et la thyroïde étaient les principaux organes cibles. Les changements hépatiques et oculaires étaient semblables à ceux qu'on a observés lors des études de 3 mois menées sur des rats. En ce qui concerne les changements histologiques liés au traitement survenus au niveau du rein, une dégénérescence tubulaire multifocale d'intensité légère ou modérée s'est manifestée dans tous les groupes traités. On a constaté une hypertrophie bénigne de l'épithélium de la thyroïde chez les rats traités aux doses moyenne et forte. On n'a pas étudié la possibilité de réversibilité de ces changements au cours de cette étude d'une durée de 6 mois. Dans cette étude, la dose sans effet toxique était inférieure à 25 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition médicamenteuse générale variant entre 14 et 22 mcg•h/mL (environ 1/8 de l'exposition médicamenteuse prévue de 150 mcg•h/mL chez l'humain recevant 600 mg deux fois par jour).

Chien

Dans une étude d'un mois menée sur des chiens, on a administré par gavage des doses de 0, 10, 50 ou 200 mg/kg/jour. Pour ce qui est des concentrations moyennes du médicament dans le

plasma, on n'a noté aucune différence claire entre les sexes. Les valeurs moyennes de l'ASC pour les mâles et les femelles étaient de 25,9, 75,2 et 160,7 mcg•h/mL au jour 0 et de 21,1, 17,1 et 240,3 mcg•h/mL au jour 27 chez les animaux traités avec 10, 50 et 200 mg/kg/jour. Aucun décès n'est survenu au cours du traitement. On a observé chez les chiens recevant 50 ou 200 mg/kg/jour les signes cliniques suivants : vomissements, ptyalisme (augmentation de la salivation), diarrhée et (ou) selles anormales. Les chiens du groupe forte dose présentaient aussi une déshydratation, une ataxie, une diminution de l'activité et des mouvements involontaires. On a observé un amaigrissement chez certains chiens traités par 200 mg/kg/jour. Deux femelles et un mâle du groupe forte dose ont eu besoin de rations supplémentaires pour rester en bonne santé. Sur le plan anatomopathologique, les changements liés au traitement se limitaient à de légères augmentations de l'ALT, de l'ALP, de la GGT et des acides biliaires chez certains chiens traités à forte dose. Le poids moyen du foie a augmenté de façon significative chez les chiens traités à forte dose.

On a déterminé que le foie et le thymus étaient les organes cibles (dégénérescence hydropique du foie et atrophie du thymus) chez les chiens recevant la forte dose, ce qui correspond à une exposition médicamenteuse générale de 200 mcg•h/mL. Les effets sur les organes cibles liés au médicament ont disparu durant la période de récupération d'un mois. Dans cette étude, la dose sans effet toxique a été évaluée à 50 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition médicamenteuse générale variant entre 17,1 et 75,2 mcg•h/mL (environ 1/3 de l'exposition médicamenteuse prévue de 150 mcg•h/mL chez l'humain recevant 600 mg deux fois par jour).

Dans une étude de 3 mois, on a administré à des chiens des doses de 0, 10, 50 ou 100-200 mg/kg/jour. Les animaux du groupe forte dose ont reçu 200 mg/kg/jour pendant 21 jours, mais du fait d'un amaigrissement et d'une morbidité excessifs, la forte dose a été abaissée à 100 mg/kg/jour chez les mâles (jour 21 au jour 92), et le traitement a été interrompu chez les femelles. On a administré à nouveau, aux femelles du groupe forte dose, 100 mg/kg/jour après une période de récupération de 13 jours (jour 21 au jour 33). Les valeurs moyennes de l'ASC au jour 82 de l'étude étaient de 25,1, 80,2, et 147,4 mcg•h/mL chez les mâles et de 22,7, 50,5 et 22,3 mcg•h/mL chez les femelles, les doses administrées étant de 10, 50 et 100 mg/kg/jour. Une femelle moribonde du groupe forte dose a été sacrifiée au jour 86. On a observé une diminution de l'activité, des vomissements, un ptyalisme, une diarrhée ou des selles anormales chez les chiens des groupes doses moyenne et forte. Chez les femelles recevant 200 mg/kg/jour, on a observé les signes suivants : déshydratation, émaciation, ataxie, faiblesse, tremblements, posture courbée et mouvements corporels involontaires, du jour 0 au jour 20. L'amaigrissement était manifeste chez les chiens traités à forte dose. Une augmentation des valeurs de l'ALT, de l'ALP et de la GGT sériques s'est manifestée chez 1 mâle et 4 femelles recevant 200 mg/kg/jour et présentant des valeurs de l'ASC supérieures à 200 mcg•h/mL avant l'arrêt du traitement au jour 21. À la fin du traitement, aucune élévation significative des valeurs des enzymes sériques n'a toutefois été constatée, sauf chez une femelle du groupe forte dose qui a été sacrifiée au jour 86. En effet, cet animal présentait une augmentation des valeurs de l'ALP, de l'ALT, de la GGT et des acides biliaires. L'augmentation du poids du foie et les résultats de l'examen histopathologique (péricholangite, hyperplasie biliaire, fibrose et dégénérescence hydropique) ont montré que le foie était un organe cible chez les chiens recevant 200-100 mg/kg/jour et présentant des valeurs de l'ASC supérieures à 200 mcg•h/mL au jour 14.

Cependant, aucun de ces changements n'a été constaté chez les chiens maintenus en vie pendant une période de récupération de 2 mois. Les changements hépatiques observés dans cette étude ont semblé réversibles. Dans cette étude, l'exposition sans effet toxique (ASC) était inférieure à 200 mcg•h/mL, et l'exposition médicamenteuse prévue chez l'humain recevant 600 mg deux fois par jour était de 150 mcg•h/mL.

Pendant 6 mois, le ritonavir a été administré par gavage à des chiens beagle à des doses de 0, 10, 50 ou 125 mg/kg/jour. Les valeurs moyennes de l'ASC au jour 152 de l'étude étaient de 18,3, 64,2 et 115,0 mcg•h/mL chez les mâles et de 25,7, 133,6 et 204,6 mcg•h/mL chez les femelles, les doses administrées étant de 10, 50 et 125 mg/kg/jour. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude. On a observé des vomissements, des selles anormales et (ou) une diarrhée dans les groupes doses moyenne et forte. D'autres signes cliniques ont été constatés chez les animaux traités à forte dose, soit une diminution de l'activité et une apparence mince et (ou) émaciée. Le poids corporel et le gain de poids corporel moyens étaient plus faibles dans le groupe forte dose que dans le groupe témoin. On a donné des rations supplémentaires à certains chiens traités à forte dose afin de prévenir un amaigrissement excessif et l'affaiblissement qui en résulte. Une élévation des valeurs de l'ALP sérique a été notée dans les groupes doses moyenne et forte. Les organes cibles étaient le foie et le thymus. Les changements hépatiques dans le groupe forte dose étaient : augmentation du poids du foie et hépatomégalie. Une dégénérescence hydropique hépatocellulaire diffuse a été observée chez une seule femelle du groupe forte dose. On a constaté que cet animal présentait le plus haut niveau d'exposition médicamenteuse plasmatique (ASC = 482 mcg•h/mL). Une diminution du poids du thymus et une atrophie du thymus étaient manifestes chez les mâles traités à forte dose. On n'a pas étudié la possibilité de réversibilité de ces changements au cours de cette étude d'une durée de 6 mois. Dans cette étude, la dose sans effet toxique a été évaluée à 10 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition médicamenteuse générale variant entre 18,3 et 25,7 mcg•h/mL (environ 1/7 de l'exposition médicamenteuse prévue de 150 mcg•h/mL chez l'humain). Cependant, on n'a constaté des changements histopathologiques dans le foie que chez une femelle traitée à forte dose (125 mg/kg/jour), l'exposition médicamenteuse plasmatique étant de 482 mcg•h/mL.

Études particulières

Une étude de 3 mois portant sur l'alimentation a été menée chez des souris à des doses de 0, 200, 400, 600 ou 1 000 mg/kg/jour. Cette étude visait à sélectionner les doses qui seront utilisées dans une étude de cancérogénicité de 2 ans. Les valeurs moyennes de l'ASC étaient de 57,1, 130,7, 219,1 et 381,4 mcg•h/mL chez les mâles et de 112,0, 209,1, 320,4 et 396,7 mcg•h/mL chez les femelles, les doses administrées étant de 200, 400, 600 et 1000 mg/kg/jour.

Aucun décès lié au médicament n'a été observé, mais on a noté les signes suivants, posture courbée, alopecie et poils emmêlés ou tâchés d'urine, à des doses de 600 mg/kg/jour ou plus. Le poids corporel moyen des souris traitées par 600 mg/kg/jour et plus était significativement plus faible que celui des souris témoins. En comparaison avec les valeurs témoins, les variations des paramètres biochimiques observées chez les souris traitées comprenaient une augmentation de l'AST, de l'ALT, du cholestérol et des triglycérides. Des augmentations des valeurs de l'ALP, de

la GGT et des protéines totales ont été notées chez les souris recevant 400 mg/kg/jour et plus. Toutes les souris traitées ont présenté une augmentation du poids moyen du foie. Les affections hépatiques comprenaient : hépatocytomégalie, nécrose des hépatocytes et microgranulomes histiocytaires chez toutes les souris traitées, vacuolisation et accélération de la mitose dans les hépatocytes chez les souris recevant 400 mg/kg/jour et plus. L'atteinte oculaire liée au traitement comprenait l'hypertrophie de l'ÉPR chez les souris recevant 400 mg/kg/jour ou plus.

Dans une étude de 3 mois portant sur l'alimentation, on a administré des doses de 0, 50, 100, 160 ou 200 mg/kg/jour à des rats mâles et des doses de 0, 30, 75, 125 ou 175 mg/kg/jour à des rates. Cette étude visait à sélectionner les doses qui seront utilisées dans une étude de cancérogénicité de 2 ans. Les valeurs moyennes de l'ASC vers la fin du traitement étaient de 6,23, 21,72, 57,32 et 93,18 mcg•h/mL chez les mâles traités avec 50, 100, 160 et 200 mg/kg/jour et de 1,62, 23,41, 67,05 et 105,35 mcg•h/mL chez les femelles traitées avec 30, 75, 125 et 175 mg/kg/jour. Aucun décès lié au médicament n'a été constaté au cours de cette étude. Émaciation, pelage rugueux et posture courbée ont été notés chez les rats recevant la dose la plus élevée.

Le poids corporel et la consommation de nourriture moyens étaient inférieurs dans les groupes ayant reçu les deux doses les plus élevées par rapport à ceux des rats témoins. Les valeurs de l'ALT et de l'AST moyennes des rats de tous les groupes traités étaient supérieures à celles des rats témoins. Une augmentation significative de la valeur de la GGT a été notée dans les groupes ayant reçu les deux doses les plus élevées. Les valeurs moyennes du cholestérol sérique dans les groupes ayant reçu les 3 doses les plus élevées étaient supérieures à celles des rats témoins. Les valeurs moyennes de la thyroxine (T4) sérique étaient plus faibles chez les rats traités que chez les rats témoins, alors que les valeurs moyennes de la TSH chez les rates ayant reçu les 2 doses les plus élevées étaient supérieures à celles des rats témoins. Le poids moyen du foie chez les rats ayant reçu les 3 doses les plus élevées était supérieur à celui des rats témoins. L'examen histopathologique a révélé que le foie, l'œil et la thyroïde étaient les principaux organes cibles. Les changements hépatiques et rétinien observés au cours de cette étude sur l'alimentation étaient semblables à ceux qu'on a notés pendant l'étude de 3 mois portant sur l'administration par gavage du médicament chez le rat. Les changements hépatiques ont été notés dans tous les groupes traités, alors que les atteintes oculaires n'étaient observées que chez les rats ayant reçu les 2 doses les plus élevées. L'hypertrophie des cellules épithéliales folliculaires de la thyroïde s'est manifestée chez les rats ayant reçu les 3 doses les plus élevées.

On a évalué le potentiel du ritonavir à produire une hypersensibilité de contact retardée chez le cobaye. La technique de maximisation a été utilisée dans cette étude, et les données recueillies ont indiqué que le ritonavir n'a pas provoqué d'hypersensibilité de contact retardée chez le cobaye.

Mutagénicité et carcinogénicité

On a effectué, avec le ritonavir, des études de carcinogénicité chez la souris et le rat. Chez les souris mâles, on a observé, aux doses de 50, 100 ou 200 mg/kg/jour, une augmentation liée à la dose de l'incidence à la fois des adénomes et des adénomes et carcinomes combinés, au niveau du foie. D'après les valeurs de l'exposition médicamenteuse (ASC) à la dose la plus forte, les souris mâles ont été exposées à des concentrations de ritonavir d'environ 0,3 fois celles qu'on obtient chez l'humain à la dose thérapeutique recommandée de 600 mg deux fois par jour. On n'a observé aucun effet carcinogène chez les femelles aux doses testées. À la dose la plus forte, les femelles ont été exposées à des concentrations de ritonavir environ 0,6 fois celles qu'on obtient chez l'humain. Chez les rats ayant reçu des doses de 7, 15 ou 30 mg/kg/jour, on n'a observé aucun effet carcinogène. Dans cette étude, l'exposition à la plus forte dose correspondait à environ 5 % de l'exposition médicamenteuse chez l'humain recevant 600 mg deux fois par jour. D'après les résultats de l'exposition obtenus au cours des études animales, on ignore la portée des effets observés.

Le ritonavir s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène ou clastogène dans le cadre d'une série de tests in vitro et in vivo, dont le test d'Ames (épreuve de mutation inverse sur des bactéries) réalisé sur des souches de *S. typhimurium* et de *E. coli*, le test de mutagénicité du lymphome de la souris, le test du micronoyau chez la souris et la recherche d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains.

Reproduction et tératologie

Fertilité et capacités générales de reproduction

Rat

On a administré du ritonavir par gavage à des rates à des doses de 0, 20, 40 ou 75 mg/kg/jour, 14 jours avant qu'elles ne soient accouplées avec des mâles ayant reçu des doses de 0, 20, 40 ou 125 mg/kg/jour, 28 jours avant l'accouplement. On a continué d'administrer le médicament aux rates pendant toute la période de l'accouplement et jusqu'au jour 9 de la gestation. Les valeurs moyennes de l'ASC vers la fin de la période précédant l'accouplement étaient de 8,2, 19,7 et 61,0 mcg•h/mL chez les mâles traités avec 20, 40 et 125 mg/kg/jour. Ces valeurs étaient de 14,6, 33,1 et 90,5 mcg•h/mL chez les femelles traitées avec 20, 40 et 75 mg/kg/jour. Aucun décès lié au traitement n'est survenu au cours de l'étude. Les effets toxiques observés chez les génitrices étaient des signes cliniques indésirables et une diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture moyens dans les groupes doses moyenne et forte.

Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le cycle de l'œstrus ou sur les indices de reproduction chez les mâles et les femelles. La survie de la mère et l'état de la gestation dans les groupes traités par le ritonavir étaient aussi semblables à ceux du groupe témoin. Aucun effet lié

au traitement n'a été observé sur le nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et d'embryons viables et non viables. Il n'y pas eu d'augmentation de l'incidence des pertes avant et après l'implantation. La dose sans effet toxique quant à la toxicité générale chez les rats de la génération F0 était de 20 mg/kg/jour. Toutefois, aucun effet secondaire sur la reproduction des mâles et des femelles ou sur le développement embryonnaire précoce n'a été constaté, même à la dose éprouvée la plus élevée (125/75 mg/kg/jour).

Toxicité sur le développement

Rat

Le ritonavir a été administré par voie orale à des rates gravides à des doses de 0, 15, 35 ou 75 mg/kg/jour, pendant les jours 6 à 17 de la gestation. Trois rates moribondes du groupe forte dose ont été sacrifiées au cours de cette étude. Les valeurs moyennes de l'ASC au jour 16 de la gestation étaient de 17,3, 34,3 et 45,2 mcg•h/mL chez les femelles traitées avec 15, 35 et 75 mg/kg/jour. On a observé chez les rates du groupe forte dose une diminution de l'activité, une émaciation, une déshydratation, des poils emmêlés et (ou) un pelage rugueux, une posture courbée, des tremblements et une respiration bruyante. Une baisse importante du poids corporel et de la consommation de nourriture a été mise en évidence dans le groupe forte dose. Une diminution de la consommation de nourriture accompagnée d'une réduction du gain de poids corporel a aussi été notée dans le groupe dose moyenne pendant les jours 6 à 9 de la gestation. On n'a constaté aucun effet sur le nombre de corps jaunes ou de sites d'implantation. La toxicité du développement observée dans le groupe forte dose était caractérisée par une augmentation des pertes après implantation, une diminution du poids corporel des fœtus et une augmentation de l'incidence des retards d'ossification et des variations anatomiques (agrandissement des fontanelles, cryptorchidie et ondulation des côtes). La toxicité du développement survenue à la dose de 35 mg/kg/jour était caractérisée par une légère augmentation de la cryptorchidie. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée au cours de cette étude.

La toxicité du développement s'est manifestée uniquement à des doses toxiques pour la mère. La dose sans effet toxique quant à la toxicité pour la mère et à la toxicité du développement était de 15 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition médicamenteuse générale de 17,3 mcg•h/mL.

Lapin

Le ritonavir a été administré par gavage à des lapines gravides à des doses de 0, 25, 50 ou 110 mg/kg/jour, pendant les jours 6 à 19 de la gestation. Les valeurs moyennes de l'ASC au jour 20 de la gestation étaient de 1,30 et 28,55 mcg•h/mL chez les femelles traitées avec 25 et 50 mg/kg/jour. On n'a pas calculé les valeurs de l'ASC dans le plasma chez les femelles traitées avec 110 mg/kg/jour, car on n'a pu obtenir des échantillons de plasma que chez les 3 lapines qui ont survécu et à deux moments seulement. Quatre décès survenus chez les lapines ayant reçu la dose de 110 mg/kg/jour ont été considérés comme possiblement liés au médicament. On a

constaté une augmentation de l'incidence de la diminution de la défécation et de selles molles dans tous les groupes traités. On a noté qu'il n'y avait eu aucune selle dans les groupes doses moyenne et forte; des râles et des selles mucoïdes n'ont été observés que dans le groupe forte dose. Des baisses importantes du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture ont été notées dans le groupe forte dose. La toxicité du développement a été mise en évidence dans le groupe forte dose par la survenue de 4 résorptions de tous les fœtus et, chez les portées restantes, par une augmentation importante des pertes après implantation, une diminution du nombre de petits par portée et une baisse du poids de l'utérus et du poids des fœtus. Aucune malformation liée au médicament n'a été constatée au cours de cette étude.

La dose sans effet observable quant à la toxicité pour la mère et à la toxicité du développement était de 50 mg/kg/jour.

Toxicité péri- et postnatale

Rat

Le ritonavir a été administré par voie orale à des rates gravides à des doses de 0, 15, 35 ou 60 mg/kg/jour, à partir du jour 6 de la gestation. On a poursuivi le traitement tout au long de la période de gestation, de parturition et d'allaitement; la dernière dose a été administrée au jour 20 après le post-partum. On n'a pas déterminé la concentration plasmatique du médicament au cours de cette étude. Aucun décès et aucun signe clinique lié au traitement n'ont été constatés parmi les mères de la génération F0. Les mères du groupe traité par 60 mg/kg/jour ont pris moins de poids et consommé moins de nourriture pendant les jours 6 à 9 de la gestation. La durée de la gestation, le nombre de petits par portée à la naissance et la survie et la croissance de la progéniture F1 n'ont pas été modifiés. Aucun effet sur le temps d'apparition des repères du développement ni sur l'apprentissage tel que mesuré par le test de réaction d'évitement passif n'a été mis en évidence. L'ontogenèse de nombreux réflexes n'a pas été modifiée. Les capacités de reproduction de la génération F1 n'ont pas été modifiées. Par conséquent, on a considéré que la dose sans effet observable quant à la toxicité du développement était de 60 mg/kg/jour, soit la dose éprouvée la plus élevée.

RÉFÉRENCES

1. Bugelski PJ, Kirsh R, Hart TK. HIV protease inhibitors: effects on viral maturation and physiologic function in macrophages. *J Leukoc Biol* 1994;56:374-80.
2. Caliendo AM, Hirsch MS. Combination therapy for infection due to human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1994;18:516-24.
3. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S *et al.* Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:543-9.
4. Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Sci* 1995;267:483-9.
5. Church JA. Clinical aspects of HIV infection. *Pediatric Ann* 1993;22(7):417-27.
6. Danner SA, Carr A, Leonard JM *et al.* A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Eng J Med* 1995;333:1528-33.
7. Darke PL, Huff JR. HIV protease as an inhibitor target for the treatment of AIDS. *Adv Pharmacol* 1994;25:399-455.
8. Hammer SM, Kessler HA, Saag MS. Issues in combination antiretroviral therapy: a review. *J Acq Immun Def Synd* 1994;7(Suppl. 2):524-37.
9. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard J, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
10. Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 1998 Oct;35(4):275-91. Review. Erratum in: *Clin Pharmacokinet* 1998 Dec;35(6):473.
11. Hsu A, Granneman R, Rynkiewicz K *et al.* Kinetics of ABT-538, a protease inhibitor, in human after single oral rising doses. *Pharm Res* 1994;11(Suppl):S400.

12. Kempf DJ, Marsh KC, Denissen JF *et al.* ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has a high oral bioavailability. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:2484-8.
13. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA *et al.* Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:4686-90.
14. Markowitz M, Saag M, Powderly WG *et al.* A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease to treat HIV-1 infection. *N Eng J Med* 1995;333:1534-9.
15. Mathez D, Bagnarelli P, Gorin I *et al.* Reductions in viral load and increases in T lymphocyte numbers in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection treated with zidovudine, zalcitabine and zalcitabine triple therapy. *Antiviral Therapy* 1997;2(3):175-83.
16. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR *et al.* Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995;122:573-9.
17. Mitsuya H, Yarchoan R, Kageyama S, Broder S. Targeted therapy of human immunodeficiency virus-related disease. *FASEB J* 1991;5:2369-81.
18. Roberts NA, Craig JC, Duncan IB. HIV protease inhibitors. *Biochem Soc Trans* 1992;20:513-6.
19. Tudor-Williams G, St.Clair MH, McKinney RE *et al.* HIV-1 Sensitivity to zidovudine and clinical outcome in children. *Lancet* 1992;339(8784):15-9.
20. Wei X, Ghosh SK, Tayler ME *et al.* Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117-22.
21. Whitcup SM, Butler KM, Caruso R *et al.* Retinal toxicity in human immunodeficiency virus-infected children treated with 2,3'-dideoxyinosine. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(1):1-7.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

^{PR}NORVIR[®] en comprimés enrobés ritonavir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NORVIR en comprimés et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NORVIR en comprimés. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Lors de l'administration de NORVIR avec un autre inhibiteur de la protéase, consulter la PARTIE III de la monographie de l'inhibiteur de la protéase en question.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- NORVIR est destiné aux adultes qui sont infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui cause le sida.
- NORVIR est prescrit en association avec d'autres antirétroviraux.

Comment agit ce médicament :

NORVIR est un inhibiteur de la protéase (enzyme du VIH). Il aide à maîtriser l'infection par le VIH en inhibant la protéase (c.-à-d. en perturbant l'action), enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier.

NORVIR ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du sida. Les gens qui prennent NORVIR peuvent quand même contracter des infections ou d'autres maladies graves associées au VIH et au sida.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas NORVIR si vous :

- êtes allergique au ritonavir ou à tout ingrédient non médicamenteux de NORVIR. Voir Les ingrédients non médicamenteux importants sont pour en connaître la liste complète.
- prenez actuellement l'un des médicaments suivants :
 - alfuzosine (p. ex., Xatral[®]) – pour traiter l'hypertension;
 - amiodarone (p. ex., Cordarone^{®*}), flécaïnide (p. ex.,

- Tambocor[®]), bepridil* (p. ex., Vascor[®]), propafénone (p. ex., Rythmol[®]), quinidine – pour traiter les battements cardiaques irréguliers;
- acide fusidique (p. ex., Fucidin[®]) – antibiotique;
- astémizole* ou terféndine* – antihistaminiques;
- pimozide (p. ex., Orap[®]) – pour traiter la schizophrénie;
- cisapride* – pour soulager certains troubles gastriques;
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine – pour soulager les maux de tête –, comme Cafegot[®], Migranal[®], D.H.E. 45^{®*} et autres;
- voriconazole (p. ex., Vfend[®]) – antifongique;
- lovastatine (p. ex., Mevacor[®]) ou simvastatine (p. ex., Zocor[®]) – pour réduire le taux de cholestérol sanguin;
- triazolam, midazolam – pour soulager l'anxiété et (ou) les troubles du sommeil;
- rivaroxaban (p. ex., Xarelto[®]) – anticoagulant;
- salmétérol (p. ex., Advair[®] et Serevent[®]) – utilisé dans le traitement de l'asthme;
- sildénafil (p. ex., Revatio[®]) – seulement lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire;
- vardénafil (p. ex., Levitra[®]) – utilisé dans le traitement de la dysfonction érectile.

- prenez à la fois de la rifampine et du saquinavir. Il ne faut pas prendre NORVIR avec la rifampine et le saquinavir. La rifampine est commercialisée sous les noms de Rimactane^{®*}, de Rifadin[®], de Rifater[®] et de Rifamate^{®*}; le saquinavir est commercialisé sous le nom d'Invirase[®].
- prenez des produits contenant du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), car ils peuvent empêcher NORVIR d'agir correctement.
- prenez actuellement certains de ces médicaments; votre médecin pourrait vous en prescrire d'autres.

* Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le ritonavir.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Les comprimés NORVIR à 100 mg contiennent aussi les ingrédients suivants : copovidone, dioxyde de silice colloïdale/silice colloïdale anhydre, phosphate dicalcique anhydre/hydrogénophosphate de calcium anhydre, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol 400/macrogol 400, polyéthylène glycol 3350/macrogol 3350,

polysorbate 80, monolaurate de sorbitane/laurate de sorbitane, stéarylfumarate de sodium, talc et dioxyde de titane E171.

Les formes posologiques sont :

NORVIR est offert dans les formes posologiques suivantes :

- comprimés enrobés contenant 100 mg de ritonavir
- solution buvable contenant 80 mg de ritonavir par mL
- capsules élastiques molles contenant 100 mg de ritonavir

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **Prévenez votre médecin si vous présentez des symptômes tels des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. Ce sont peut-être là des signes de problèmes avec votre pancréas (pancréatite). Votre médecin doit déterminer si ces symptômes sont associés à une pancréatite et quelles mesures il devra prendre, le cas échéant.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NORVIR si vous :

- avez des problèmes de foie ou avez une hépatite B ou C.
- souffrez de diabète ou présentez des symptômes tels qu'un besoin fréquent d'uriner et (ou) de boire.
- souffrez d'hémophilie : NORVIR peut augmenter les saignements.
- prenez d'autres médicaments ou prévoyez en prendre, incluant des médicaments d'ordonnance ou en vente libre ou des produits à base de plantes médicinales.
 - avez une maladie cardiaque.
 - êtes enceinte ou allaitez : Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre NORVIR, à moins de directives précises de la part du médecin. Avertissez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou pensez l'être ou si vous allaitez. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter, car il se peut que le VIH soit transmis au nourrisson par le lait maternel.

NORVIR ne réduit pas le risque de transmission du VIH par relation sexuelle ou par voie sanguine. Vous devez prendre les précautions nécessaires, comme avoir des relations sexuelles sans danger et ne pas réutiliser ni partager des aiguilles.

On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Voir **EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec NORVIR comprennent :

NORVIR peut interagir avec certains autres médicaments et ainsi causer des effets cliniques. Les médicaments suivants ne devraient être pris avec NORVIR que sur la recommandation d'un médecin :

- médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile, comme le sildénafil (p. ex., Viagra®) ou le tadalafil (p. ex., Cialis®). Le vardénafil (p. ex., Levitra®) ne doit pas être pris avec NORVIR;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire comme le bosentan (p. ex., Tracleer®) ou le tadalafil (p. ex., Adcirca®);
- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol sanguin, comme l'atorvastatine (p. ex., Lipitor®) ou la rosuvastatine (p. ex., Crestor®);
- certains médicaments affectant le système immunitaire, comme la cyclosporine, le sirolimus (p. ex., Rapamune®) et le tacrolimus;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des allergies saisonnières et des infections des oreilles et des yeux, comme le budésonide, la dexaméthasone, le propionate de fluticasone (p. ex., Flonase®) et la prednisone;
- médicaments utilisés pour traiter le sida et les infections qui y sont liées, comme l'amprénavir, l'indinavir (p. ex., Crixivan®), le nelfinavir (p. ex., Viracept®), le saquinavir (p. ex., Invirase®), la didanosine (p. ex., Videx®), la rifabutine (p. ex., Mycobutin®), le tipranavir (p. ex., Aptivus®), la delavirdine (p. ex., Rescriptor®), l'atazanavir (p. ex., Reyataz®), le maraviroc (p. ex., Celsentri®), le fosamprenavir (p. ex., Telzir®), le raltégravir (p. ex., Isentress®), le ténofovir et le darunavir (p. ex., Prezista®);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la trazodone, la désipramine et le bupropion;
- certains médicaments pour les troubles cardiaques, comme les inhibiteurs calciques, dont le diltiazem (p. ex., Tiazac®), la nifédipine (p. ex., Adalat®) et le vérapamil (p. ex., Isoptin®);
- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme la lidocaïne systémique et la digoxine;
- antifongiques, comme le kétoconazole (p. ex., Nizoral®) et l'itraconazole (p. ex., Sporanox®);
- médicaments semblables à la morphine, comme la méthadone et la mépéridine (p. ex., Demerol®);
- anticonvulsivants, comme la carbamazépine (p. ex., Tegretol®), la phénytoïne (p. ex., Dilantin®) et le phénobarbital;
- anticoagulants, comme la warfarine;
- certains antibiotiques, comme la rifabutine (p. ex., Mycobutin®) et la clarithromycine (p. ex., Biaxin®);

- antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine, commercialisée sous les noms de Rimactane^{®*}, de Rifadin[®], de Rifater[®] et de Rifamate^{®*};
- bronchodilatateurs utilisés pour traiter l'asthme, comme la théophylline;
- anticancéreux, comme la vincristine et la vinblastine;
- colchicine utilisée pour traiter la goutte;
- certains médicaments contre les troubles du rythme cardiaque, comme la mexilétine et le disopyramide;
- certains anticonvulsivants, comme le clonazépam, le divalproex, la lamotrigine et l'éthosuximide;
- certains analgésiques narcotiques, comme le fentanyl (p. ex., Duragesic[®]) sous toutes ses formes, le tramadol et le propoxyphène;
- quétiapine utilisée dans le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire et du trouble dépressif majeur.

* Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.

Si vous êtes une femme et que vous utilisez des contraceptifs oraux (« la pilule ») ou des timbres contraceptifs (éthinyloestradiol) comme moyen anticonceptionnel, vous devez recourir à un autre type de contraception, car NORVIR peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux ou des timbres contraceptifs.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important que vous preniez NORVIR chaque jour exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Même si vous vous sentez mieux, ne cessez pas de prendre NORVIR sans en parler à votre médecin. Vous aurez une meilleure chance de retarder l'apparition de résistance à NORVIR si vous le prenez tel qu'il vous a été prescrit.

Il est important que vous preniez NORVIR sous la supervision de votre médecin.

Dose habituelle :

La dose habituelle chez les adultes est de 6 comprimés à 100 mg (600 mg) deux fois par jour, par voie orale, avec un repas. Les comprimés NORVIR doivent être avalés entiers; il ne faut pas les croquer, les briser en morceaux ni les broyer.

Surdosage :

Si vous vous rendez compte que vous avez pris une dose de NORVIR plus forte que celle que vous devez prendre, appelez immédiatement votre médecin ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme. Si vous ne pouvez pas le joindre, allez à l'hôpital.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de NORVIR, vous devriez la prendre dès que possible, puis prendre votre prochaine dose à l'heure habituelle. S'il est presque temps pour vous de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la prochaine dose.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires associés à NORVIR le plus souvent signalés sont les suivants : douleurs abdominales, diarrhée, sensation de faiblesse ou de fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, altération du goût, perte d'appétit, étourdissements, sensation d'engourdissement ou de picotement au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres et éruption cutanée.

- Les maladies du foie, telles que l'hépatite B ou C, peuvent s'aggraver chez les personnes qui prennent NORVIR.
- Chez certains patients qui prennent NORVIR, des troubles graves, voire mortels, du pancréas (pancréatite) peuvent survenir. Informez votre médecin si vous éprouvez des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. Ils peuvent être des signes de pancréatite.
- Certains patients présentent une augmentation importante de leurs taux de triglycérides et de cholestérol (types de gras qui se trouvent dans le sang).
- Le diabète et une glycémie élevée (hyperglycémie) peuvent apparaître chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la protéase tels que NORVIR. Les symptômes de diabète ou d'hyperglycémie peuvent comprendre un fréquent besoin d'uriner ou de boire. Prévenez votre médecin si vous présentez ces symptômes ou si ces symptômes apparaissent pendant que vous prenez NORVIR.
- Chez certains patients atteints d'hémophilie, la prise d'un inhibiteur de la protéase peut augmenter les saignements.
- On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Ces changements peuvent inclure une augmentation de la quantité de graisse dans le cou et le haut du dos (« bosse de bison »), dans les seins et autour du tronc. Les patients peuvent également subir une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage. On ignore pour le moment la cause et les répercussions à long terme de ces événements sur l'état de santé.
- On a fait état de réactions cutanées graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique lors de l'utilisation de NORVIR, avec des symptômes tels que inflammation, formation de vésicules et desquamation de la peau et des membranes muqueuses (bouche, nez, gorge), symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre et rougeur dans l'œil. Si ces

symptômes se produisent, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec un médecin.

- Des modifications touchant le système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire) peuvent survenir après le début d'un traitement par des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire peut se renforcer et commencer à combattre des infections latentes depuis longtemps ou une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire commence à s'attaquer à l'organisme pourrait apparaître (comme la maladie de Basedow-Graves [qui touche la thyroïde], le syndrome de Guillain-Barré [qui touche le système nerveux] ou la polymyosite [qui touche les muscles]; ces maladies pourraient apparaître à n'importe quel moment, même des mois après le début du traitement par des médicaments anti-VIH). Les symptômes peuvent être parfois graves; par conséquent, si vous faites beaucoup de température (fièvre), si vous avez des douleurs articulaires ou musculaires, des rougeurs, des éruptions cutanées, de l'enflure ou ressentez de la fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
	- Réactions dermatologiques graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de la prise de NORVIR, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez NORVIR et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Conserver les comprimés enrobés NORVIR entre 15 et 30 °C. L'exposition du produit à une humidité élevée hors de son contenant d'origine pendant plus de 2 semaines n'est pas recommandée.

Il est important de laisser NORVIR dans son contenant d'origine. Ne le transvidez pas dans un autre contenant.

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption qui est inscrite sur l'emballage.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée	√		
	Éruptions cutanées	√		
	Maux de tête	√		
	Nausées	√		
	Vomissements	√		
	Sensation de picotements au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres	√		
Peu fréquent	Douleurs à la poitrine		√	
	Pancréatite		√	
	- Douleurs abdominales		√	
	- Nausées		√	
	- Vomissements		√	

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne au : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
 - l'envoyer par la poste à Programme Canada Vigilance, I.A. 0701D, Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver la version la plus récente de ce document et de la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbvie.ca

ou en communiquant avec Corporation AbbVie, Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1 au 1-888-704-8271.

Ce document a été préparé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 21 juillet 2014

Adalat[®], Adcirca[®], Advair[®], Aptivus[®], Biaxin[®], Cafergot[®], Celsentri[®], Cialis[®], Cordarone[®], Crestor[®], Crixivan[®], Demerol[®], DHE 45[®], Dilantin[®], Duragesic[®], Flonase[®], Fucidin[®], Invirase[®], Isentress[®], Isoptin[®], Levitra[®], Lipitor[®], Mevacor[®], Migranal[®], Mycobutin[®], Nizoral[®], Orap[®], Prezista[®], Rapamune[®], Rescriptor[®], Revatio[®], Reyataz[®], Rifadin[®], Rifamate[®], Rifater[®], Rimactane[®], Rythmol[®], Serevent[®], Sporanox[®], Tambocor[®], Tegretol[®], Telzir[®], Tiazac[®], Tracleer[®], Vfend[®], Viagra[®], Videx[®], Viracept[®], Xarelto[®],

Xatral[®], et Zocor[®] sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

^{PR}NORVIR® en solution buvable ritonavir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NORVIR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NORVIR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Lors de l'administration de NORVIR avec un autre inhibiteur de la protéase, consulter la PARTIE III de la monographie de l'inhibiteur de la protéase en question.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- NORVIR est destiné aux adultes et aux enfants de deux ans et plus qui sont infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui cause le sida.
- NORVIR est prescrit en association avec d'autres antirétroviraux.

Comment agit ce médicament :

NORVIR est un inhibiteur de la protéase (enzyme du VIH). Il aide à maîtriser l'infection par le VIH en inhibant la protéase (c.-à-d. en perturbant l'action), enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier.

NORVIR ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du sida. Les gens qui prennent NORVIR peuvent quand même contracter des infections ou d'autres maladies graves associées au VIH et au sida.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas NORVIR si vous ou votre enfant :

- êtes allergique au ritonavir ou à tout ingrédient non médicinal de NORVIR. Voir Les ingrédients non médicinaux importants sont pour en connaître la liste complète.
- prenez actuellement l'un des médicaments suivants :
 - alfuzosine (p. ex., Xatral®) – pour traiter l'hypertension;
 - amiodarone (p. ex., Cordarone®*), flécaïnide (p. ex., Tambocor®), bepridil* (p. ex., Vasacor®), propafénone (p. ex., Rythmol®), quinidine – pour traiter les

- battements cardiaques irréguliers;
- acide fusidique (p. ex., Fucidin®) – antibiotique;
- astémizole* ou terfénadine* – antihistaminiques;
- pimozide (p. ex., Orap®) – pour traiter la schizophrénie;
- cisapride* – pour soulager certains troubles gastriques;
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine – pour soulager les maux de tête –, comme Cafergot®, Migranal®, D.H.E. 45®* et autres;
- voriconazole (p. ex., Vfend®) – antifongique;
- lovastatine (p. ex., Mevacor®) ou simvastatine (p. ex., Zocor®) – pour réduire le taux de cholestérol sanguin;
- triazolam, midalozam – pour soulager l'anxiété et (ou) les troubles du sommeil;
- rivaroxaban (p. ex., Xarelto®) – anticoagulant;
- salmétérol (p. ex., Advair® et Serevent®) – utilisé dans le traitement de l'asthme;
- sildénafil (p. ex., Revatio®) – seulement lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire;
- vardénafil (p. ex., Levitra®) – utilisé dans le traitement de la dysfonction érectile.

- prenez à la fois de la rifampine et du saquinavir. Il ne faut pas prendre NORVIR avec la rifampine et le saquinavir. La rifampine est commercialisée sous les noms de Rimactane®, de Rifadin®, de Rifater® et de Rifamate®; le saquinavir est commercialisé sous le nom d'Invirase®.
- prenez des produits contenant du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), car ils peuvent empêcher NORVIR d'agir correctement.
- prenez actuellement certains de ces médicaments; votre médecin ou celui de votre enfant pourrait en prescrire d'autres.

* Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.

L'ingrédient médicinal est :

Le ritonavir.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

La solution buvable NORVIR contient aussi les ingrédients suivants : acide citrique anhydre pour ajuster le pH, arôme de caramel crémeux, éthanol, colorant FD & C jaune n° 6, huile de menthe poivrée, huile de ricin polyoxyl-35, propylène glycol et saccharine sodique.

Les formes posologiques sont :

NORVIR est offert dans les formes posologiques suivantes :

- comprimés enrobés contenant 100 mg de ritonavir
- solution buvable contenant 80 mg de ritonavir par mL
- capsules élastiques molles contenant 100 mg de ritonavir

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **Prévenez votre médecin si vous ou votre enfant présentez des symptômes tels des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. Ce sont peut-être là des signes de problèmes avec le pancréas (pancréatite). Votre médecin ou celui de votre enfant doit déterminer si ces symptômes sont associés à une pancréatite et quelles mesures il devra prendre, le cas échéant.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NORVIR si vous ou votre enfant :

- avez des problèmes de foie ou avez une hépatite B ou C.
- souffrez de diabète ou présentez des symptômes tels qu'un besoin fréquent d'uriner et (ou) de boire.
- souffrez d'hémophilie : NORVIR peut augmenter les saignements.
- prenez d'autres médicaments ou prévoyez en prendre, incluant des médicaments d'ordonnance ou en vente libre ou des produits à base de plantes médicinales.
- avez une maladie cardiaque.
- êtes enceinte ou allaitez : Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre NORVIR, à moins de directives précises de la part du médecin. Avertissez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou pensez l'être ou si vous allaitez. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter, car il se peut que le VIH soit transmis au nourrisson par le lait maternel.

NORVIR ne réduit pas le risque de transmission du VIH par relation sexuelle ou par voie sanguine. Vous devez prendre les précautions nécessaires, comme avoir des relations sexuelles sans danger et ne pas réutiliser ni partager des aiguilles.

On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Voir **EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec NORVIR comprennent :

NORVIR peut interagir avec certains autres médicaments et ainsi causer des effets cliniques. Les médicaments suivants ne devraient être pris avec NORVIR que sur la recommandation de votre médecin ou de celui de votre enfant :

- médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile, comme le sildénafil (p. ex., Viagra®) ou le tadalafil (p. ex., Cialis®). Le vardénafil (p. ex., Levitra®) ne doit pas être pris avec NORVIR;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire comme le bosentan (p. ex., Tracleer®) ou le tadalafil (p. ex., Adcirca®);
- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol sanguin, comme l'atorvastatine (p. ex., Lipitor®) ou la rosuvastatine (p. ex., Crestor®);
- certains médicaments affectant le système immunitaire, comme la cyclosporine, le sirolimus (p. ex., Rapamune®) et le tacrolimus;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des allergies saisonnières et des infections des oreilles et des yeux, comme le budésonide, la dexaméthasone, le propionate de fluticasone (p. ex., Flonase®) et la prednisone;
- médicaments utilisés pour traiter le sida et les infections qui y sont liées, comme l'amprénavir, l'indinavir (p. ex., Crixivan®), le nelfinavir (p. ex., Viracept®), le saquinavir (p. ex., Invirase®), la didanosine (p. ex., Videx®), la rifabutine (p. ex., Mycobutin®), le tipranavir (p. ex., Aptivus®), la delavirdine (p. ex., Rescriptor®), l'atazanavir (p. ex., Reyataz®), le maraviroc (p. ex., Celsentri®), le fosamprenavir (p. ex., Telzir®), le raltégravir (p. ex., Isentress®), le ténofovir et le darunavir (p. ex., Prezista®);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la trazodone, la désipramine et le bupropion;
- certains médicaments pour les troubles cardiaques, comme les inhibiteurs calciques, dont le diltiazem (p. ex., Tiazac®), la nifédipine (p. ex., Adalat®) et le vérapamil (p. ex., Isoptin®);
- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme la lidocaïne systémique et la digoxine;
- antifongiques, comme le kétoconazole (p. ex., Nizoral®) et l'itraconazole (p. ex., Sporanox®);
- médicaments semblables à la morphine, comme la méthadone et la mépéridine (p. ex., Demerol®);
- anticonvulsivants, comme la carbamazépine (p. ex., Tegretol®), la phénytoïne (p. ex., Dilantin®) et le phénobarbital;
- anticoagulants, comme la warfarine;

- certains antibiotiques, comme la rifabutine (p. ex., Mycobutin[®]) et la clarithromycine (p. ex., Biaxin[®]);
- antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine, commercialisée sous les noms de Rimactane^{®*}, de Rifadin[®], de Rifater[®] et de Rifamate^{®*};
- bronchodilatateurs utilisés pour traiter l'asthme, comme la théophylline;
- anticancéreux, comme la vincristine et la vinblastine;
- colchicine utilisée pour traiter la goutte;
- certains médicaments contre les troubles du rythme cardiaque, comme la mexilétine et le disopyramide;
- certains anticonvulsivants, comme le clonazépam, le divalproex, la lamotrigine et l'éthosuximide;
- certains analgésiques narcotiques, comme le fentanyl (p. ex., Duragesic[®]) sous toutes ses formes, le tramadol et le propoxyphène;
- quétiapine utilisée dans le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire et du trouble dépressif majeur.

*** Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.**

Si vous ou votre enfant utilisez des contraceptifs oraux (« la pilule ») ou des timbres contraceptifs (éthinyloestradiol) comme moyen anticonceptionnel, vous ou votre enfant devez recourir à un autre type de contraception, car NORVIR peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux ou des timbres contraceptifs.

La solution buvable NORVIR contient de l'alcool. Si vous ou votre enfant prenez ou prévoyez prendre du métronidazole (p. ex., Flagyl[®]) ou du disulfirame* (p. ex., Antabuse[®]), parlez-en à votre médecin. La prise de ces médicaments risque de causer des nausées et des vomissements importants.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important que vous ou votre enfant preniez NORVIR chaque jour exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Même si vous ou votre enfant vous sentez mieux, ne cessez pas de prendre NORVIR sans en parler à votre médecin ou à celui de votre enfant. Vous ou votre enfant aurez une meilleure chance de retarder l'apparition de résistance à NORVIR si vous le prenez tel qu'il vous a été prescrit.

Il est important que vous ou votre enfant preniez NORVIR sous la supervision de votre médecin.

Dose habituelle :

La dose habituelle chez les adultes est de 7,5 mL de solution buvable deux fois par jour (matin et soir), en concomitance avec d'autres médicaments anti-VIH.

La dose chez les enfants âgés de 2 ans ou plus sera déterminée par

votre médecin ou celui de votre enfant en fonction du poids et de la taille de l'enfant.

Si possible, prenez NORVIR avec de la nourriture pour qu'il soit plus efficace.

Laver la mesurette à l'eau chaude et au savon à vaisselle immédiatement après chaque usage. La mesurette **doit être** sèche avant de l'utiliser à nouveau.

Surdosage :

Si vous ou votre enfant vous rendez compte que vous avez pris une dose de NORVIR plus forte que celle que vous devez prendre, appelez immédiatement votre médecin ou celui de votre enfant ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme. Si vous ne pouvez pas le joindre, allez à l'hôpital.

NORVIR en solution buvable contient 43 % d'alcool et 27 % de propylèneglycol et son ingestion accidentelle par un jeune enfant peut être toxique, voire mortelle.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose de NORVIR, vous devriez la prendre dès que possible, puis prendre votre prochaine dose à l'heure habituelle. S'il est presque temps pour vous ou votre enfant de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la prochaine dose.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires associés à NORVIR le plus souvent signalés sont les suivants : douleurs abdominales, diarrhée, sensation de faiblesse ou de fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, altération du goût, perte d'appétit, étourdissements, sensation d'engourdissement ou de picotement au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres et éruption cutanée.

- Les maladies du foie, telles que l'hépatite B ou C, peuvent s'aggraver chez les personnes qui prennent NORVIR.
- Chez certains patients qui prennent NORVIR, des troubles graves, voire mortels, du pancréas (pancréatite) peuvent survenir. Informez votre médecin ou celui de votre enfant si vous éprouvez des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. Ils peuvent être des signes de pancréatite.
- Certains patients présentent une augmentation importante

de leurs taux de triglycérides et de cholestérol (types de gras qui se trouvent dans le sang).

- Le diabète et une glycémie élevée (hyperglycémie) peuvent apparaître chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la protéase tels que NORVIR. Les symptômes de diabète ou d'hyperglycémie peuvent comprendre un fréquent besoin d'uriner ou de boire. Prévenez votre médecin ou celui de votre enfant si vous ou votre enfant présentez ces symptômes ou si ces symptômes apparaissent pendant que vous prenez NORVIR.
- Chez certains patients atteints d'hémophilie, la prise d'un inhibiteur de la protéase peut augmenter les saignements.
- On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Ces changements peuvent inclure une augmentation de la quantité de graisse dans le cou et le haut du dos (« bosse de bison »), dans les seins et autour du tronc. Les patients peuvent également subir une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage. On ignore pour le moment la cause et les répercussions à long terme de ces événements sur l'état de santé.
- On a fait état de réactions cutanées graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique lors de l'utilisation de NORVIR, avec des symptômes tels que inflammation, formation de vésicules et desquamation de la peau et des membranes muqueuses (bouche, nez, gorge), symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre et rougeur dans l'œil. Si ces symptômes se produisent, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec un médecin.
- Des modifications touchant le système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire) peuvent survenir après le début d'un traitement par des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire ou celui de votre enfant peut se renforcer et commencer à combattre des infections latentes depuis longtemps ou une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire commence à s'attaquer à l'organisme pourrait apparaître (comme la maladie de Basedow-Graves [qui touche la thyroïde], le syndrome de Guillain-Barré [qui touche le système nerveux] ou la polymyosite [qui touche les muscles]); ces maladies pourraient apparaître à n'importe quel moment, même des mois après le début du traitement par des médicaments anti-VIH). Les symptômes peuvent être parfois graves; par conséquent, si vous ou votre enfant faites beaucoup de température (fièvre), avez des douleurs articulaires ou musculaires, des rougeurs, des éruptions cutanées, de l'enflure ou ressentez de la fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre médecin ou celui de votre enfant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée	√		
	Éruptions cutanées	√		
	Maux de tête	√		
	Nausées	√		
	Vomissements	√		
	Sensation de picotements au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres	√		
Peu fréquent	Douleurs à la poitrine		√	
	Pancréatite		√	
	- Douleurs abdominales		√	
	- Nausées		√	
	- Vomissements		√	
	- Réactions dermatologiques graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de la prise de NORVIR, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez NORVIR et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Conserver la solution buvable NORVIR à la température ambiante, soit entre 20 et 25 °C. **NE PAS RÉFRIGÉRER. BIEN AGITER AVANT CHAQUE UTILISATION.** Tenez-la loin de la chaleur excessive. Garder le capuchon hermétiquement fermé.

Il est important de laisser NORVIR dans son contenant d'origine. Ne le transvidez pas dans un autre contenant.

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption qui est inscrite sur l'emballage.

Demerol[®], DHE 45[®], Dilantin[®], Duragesic[®], Flagyl[®], Flonase[®], Fucidin[®], Invirase[®], Isentress[®], Isoptin[®], Levitra[®], Lipitor[®], Mevacor[®], Migranal[®], Mycobutin[®], Nizoral[®], Orap[®], Prezista[®], Rapamune[®], Rescriptor[®], Revatio[®], Reyataz[®], Rifadin[®], Rifamate[®], Rifater[®], Rimactane[®], Rythmol[®], Serevent[®], Sporanox[®], Tambocor[®], Tegretol[®], Telzir[®], Tiazac[®], Tracleer[®], Vfend[®], Viagra[®], Videx[®], Viracept[®], Xarelto[®], Xatral[®] et Zocor[®] sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPEÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **Remplir une déclaration en ligne au :**
www.santecanada.gc.ca/medeffet
- **Appeler sans frais au 1-866-234-2345**
- **Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et**
 - **le télécopier sans frais au 1-866-678-6789**
 - **l'envoyer par la poste à Programme Canada Vigilance, I.A. 0701D, Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE. — *Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver la version la plus récente de ce document et de la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbvie.ca

ou en communiquant avec Corporation AbbVie, Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1 au 1-888-704-8271.

Ce document a été préparé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 21 juillet 2014

Adalat[®], Adcirca[®], Advair[®], Antabuse[®], Aptivus[®], Biaxin[®], Cafegot[®], Celsentri[®], Cialis[®], Cordarone[®], Crestor[®], Crixivan[®],

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

^{PR}NORVIR[®] SEC en capsules élastiques molles ritonavir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NORVIR SEC et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NORVIR SEC. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Lors de l'administration de NORVIR SEC avec un autre inhibiteur de la protéase, consulter la PARTIE III de la monographie de l'inhibiteur de la protéase en question.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

NORVIR SEC est destiné aux adultes qui sont infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui cause le sida.

NORVIR SEC est prescrit en association avec d'autres antirétroviraux.

Comment agit ce médicament :

- NORVIR SEC est un inhibiteur de la protéase (enzyme du VIH). Il aide à maîtriser l'infection par le VIH en inhibant la protéase (c.-à-d. en perturbant l'action), enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier.
- NORVIR SEC ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du sida. Les gens qui prennent NORVIR SEC peuvent quand même contracter des infections ou d'autres maladies graves associées au VIH et au sida.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas NORVIR SEC si vous :

- êtes allergique au ritonavir ou à tout ingrédient non médicinal de NORVIR SEC. Voir Les ingrédients non médicinaux importants sont pour en connaître la liste complète.
- prenez actuellement l'un des médicaments suivants :
 - alfuzosine (p. ex., Xatral[®]) – pour traiter l'hypertension;
 - amiodarone (p. ex., Cordarone^{®*}), flécaïnide (p. ex., Tambocor[®]), bepridil* (p. ex., Vascor[®]), propafénone (p. ex., Rythmol[®]), quinidine – pour traiter les

- battements cardiaques irréguliers;
- acide fusidique (p. ex., Fucidin[®]) – antibiotique;
- astémizole* ou terféndadine* – antihistaminiques;
- pimozide (p. ex., Orap[®]) – pour traiter la schizophrénie;
- cisapride* – pour soulager certains troubles gastriques;
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine – pour soulager les maux de tête –, comme Cafergot[®], Migranal[®], D.H.E. 45^{®*} et autres;
- voriconazole (p. ex., Vfend[®]) – antifongique;
- lovastatine (p. ex., Mevacor[®]) ou simvastatine (p. ex., Zocor[®]) – pour réduire le taux de cholestérol sanguin;
- triazolam, midazolam – pour soulager l'anxiété et (ou) les troubles du sommeil;
- rivaroxaban (p. ex., Xarelto[®]) – anticoagulant;
- salmétérol (p. ex., Advair[®] et Serevent[®]) – utilisé dans le traitement de l'asthme;
- sildénafil (p. ex., Revatio[®]) – seulement lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire;
- vardénafil (p. ex., Levitra[®]) – utilisé dans le traitement de la dysfonction érectile.

- prenez à la fois de la rifampine et du saquinavir. Il ne faut pas prendre NORVIR SEC avec la rifampine et le saquinavir. La rifampine est commercialisée sous les noms de Rimactane^{®*}, de Rifadin[®], de Rifater[®] et de Rifamate^{®*}; le saquinavir est commercialisé sous le nom d'Invirase[®].
- prenez des produits contenant du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), car ils peuvent empêcher NORVIR SEC d'agir correctement.
- prenez actuellement certains de ces médicaments; votre médecin pourrait vous en prescrire d'autres.

* Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.

L'ingrédient médicinal est :

Le ritonavir.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les capsules NORVIR SEC contiennent aussi les ingrédients suivants : butylhydroxytoluène, éthanol, gélatine, encre opacode noire (oxyde de fer), acide oléique, huile de ricin polyoxyl-35, eau purifiée, dioxyde de titane, sorbitol et glycérine.

Les formes posologiques sont :

NORVIR est offert dans les formes posologiques suivantes :

- comprimés enrobés contenant 100 mg de ritonavir
- solution buvable contenant 80 mg de ritonavir par mL
- capsules élastiques molles contenant 100 mg de ritonavir

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **Prévenez votre médecin si vous présentez des symptômes tels des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. Ce sont peut-être là des signes de problèmes avec votre pancréas (pancréatite). Votre médecin doit déterminer si ces symptômes sont associés à une pancréatite et quelles mesures il devra prendre, le cas échéant.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NORVIR SEC si vous :

- avez des problèmes de foie ou avez une hépatite B ou C.
- souffrez de diabète ou présentez des symptômes tels qu'un besoin fréquent d'uriner et (ou) de boire.
- souffrez d'hémophilie : NORVIR SEC peut augmenter les saignements.
- prenez d'autres médicaments ou prévoyez en prendre, incluant des médicaments d'ordonnance ou en vente libre ou des produits à base de plantes médicinales.
- avez une maladie cardiaque.
- êtes enceinte ou allaitez : Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre NORVIR SEC, à moins de directives précises de la part du médecin. Avertissez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou pensez l'être ou si vous allaitez. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter, car il se peut que le VIH soit transmis au nourrisson par le lait maternel.

NORVIR SEC ne réduit pas le risque de transmission du VIH par relation sexuelle ou par voie sanguine. Vous devez prendre les précautions nécessaires, comme avoir des relations sexuelles sans danger et ne pas réutiliser ni partager des aiguilles.

On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Voir **EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec NORVIR SEC comprennent :

NORVIR peut interagir avec certains autres médicaments et ainsi causer des effets cliniques. Les médicaments suivants ne devraient être pris avec NORVIR que sur la recommandation d'un médecin :

- médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile, comme le sildénafil (p. ex., Viagra®) ou le tadalafil (p. ex., Cialis®). Le vardénafil (p. ex., Levitra®) ne doit pas être pris avec NORVIR;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire comme le bosentan (p. ex., Tracleer®) ou le tadalafil (p. ex., Adcirca®);
- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol sanguin, comme l'atorvastatine (p. ex., Lipitor®) ou la rosuvastatine (p. ex., Crestor®);
- certains médicaments affectant le système immunitaire, comme la cyclosporine, le sirolimus (p. ex., Rapamune®) et le tacrolimus;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des allergies saisonnières et des infections des oreilles et des yeux, comme le budésonide, la dexaméthasone, le propionate de fluticasone (p. ex., Flonase®) et la prednisone;
- médicaments utilisés pour traiter le sida et les infections qui y sont liées, comme l'amprénavir, l'indinavir (p. ex., Crixivan®), le nelfinavir (p. ex., Viracept®), le saquinavir (p. ex., Invirase®), la didanosine (p. ex., Videx®), la rifabutine (p. ex., Mycobutin®), le tipranavir (p. ex., Aptivus®), la delavirdine (p. ex., Rescriptor®), l'atazanavir (p. ex., Reyataz®), le maraviroc (p. ex., Celsentri®), le fosamprenavir (p. ex., Telzir®), le raltégravir (p. ex., Isentress®), le ténofovir et le darunavir (p. ex., Prezista®);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la trazodone, la désipramine et le bupropion;
- certains médicaments pour les troubles cardiaques, comme les inhibiteurs calciques, dont le diltiazem (p. ex., Tiazac®), la nifédipine (p. ex., Adalat®) et le vérapamil (p. ex., Isoptin®);
- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme la lidocaïne systémique et la digoxine;
- antifongiques, comme le kétoconazole (p. ex., Nizoral®) et l'itraconazole (p. ex., Sporanox®);
- médicaments semblables à la morphine, comme la méthadone et la mépéridine (p. ex., Demerol®);
- anticonvulsivants, comme la carbamazépine (p. ex., Tegretol®), la phénytoïne (p. ex., Dilantin®) et le phénobarbital;
- anticoagulants, comme la warfarine;

- certains antibiotiques, comme la rifabutine (p. ex., Mycobutin[®]) et la clarithromycine (p. ex., Biaxin[®]);
- antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine, commercialisée sous les noms de Rimactane^{®*}, de Rifadin[®], de Rifater[®] et de Rifamate^{®*};
- bronchodilatateurs utilisés pour traiter l'asthme, comme la théophylline;
- anticancéreux, comme la vincristine et la vinblastine;
- colchicine utilisée pour traiter la goutte;
- certains médicaments contre les troubles du rythme cardiaque, comme la mexilétine et le disopyramide;
- certains anticonvulsivants, comme le clonazépam, le divalproex, la lamotrigine et l'éthosuximide;
- certains analgésiques narcotiques, comme le fentanyl (p. ex., Duragesic[®]) sous toutes ses formes, le tramadol et le propoxyphène;
- quétiapine utilisée dans le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire et du trouble dépressif majeur.

* Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.

Si vous êtes une femme et que vous utilisez des contraceptifs oraux (« la pilule ») ou des timbres contraceptifs (éthinyloestradiol) comme moyen anticonceptionnel, vous devez recourir à un autre type de contraception, car NORVIR peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux ou des timbres contraceptifs.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important que vous preniez NORVIR SEC chaque jour exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Même si vous vous sentez mieux, ne cessez pas de prendre NORVIR SEC sans en parler à votre médecin. Vous aurez une meilleure chance de retarder l'apparition de résistance à NORVIR SEC si vous le prenez tel qu'il vous a été prescrit.

Il est important que vous preniez NORVIR SEC sous la supervision de votre médecin.

Dose habituelle :

La dose habituelle chez les adultes est de 600 mg (6 capsules) deux fois par jour, en concomitance avec d'autres médicaments anti-VIH.

Prenez NORVIR SEC avec de la nourriture pour qu'il soit plus efficace.

Surdosage :

Si vous vous rendez compte que vous avez pris une dose de NORVIR SEC plus forte que celle que vous devez prendre, appelez immédiatement votre médecin ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme. Si vous ne pouvez pas le joindre, allez à l'hôpital.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de NORVIR SEC, vous devriez la prendre dès que possible, puis prendre votre prochaine dose à l'heure habituelle. S'il est presque temps pour vous de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la prochaine dose.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires associés à NORVIR le plus souvent signalés sont les suivants : douleurs abdominales, diarrhée, sensation de faiblesse ou de fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, altération du goût, perte d'appétit, étourdissements, sensation d'engourdissement ou de picotement au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres et éruption cutanée.

- Les maladies du foie, telles que l'hépatite B ou C, peuvent s'aggraver chez les personnes qui prennent NORVIR SEC.
- Chez certains patients qui prennent NORVIR SEC, des troubles graves, voire mortels, du pancréas (pancréatite) peuvent survenir. Informez votre médecin si vous éprouvez des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. Ils peuvent être des signes de pancréatite.
- Certains patients présentent une augmentation importante de leurs taux de triglycérides et de cholestérol (types de gras qui se trouvent dans le sang).
- Le diabète et une glycémie élevée (hyperglycémie) peuvent apparaître chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la protéase tels que NORVIR SEC. Les symptômes de diabète ou d'hyperglycémie peuvent comprendre un fréquent besoin d'uriner ou de boire. Prévenez votre médecin si vous présentez ces symptômes ou si ces symptômes apparaissent pendant que vous prenez NORVIR SEC.
- Chez certains patients atteints d'hémophilie, la prise d'un inhibiteur de la protéase peut augmenter les saignements.
- On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Ces changements peuvent inclure une augmentation de la quantité de graisse dans le cou et le haut du dos (« bosse de bison »), dans les seins et autour du tronc. Les patients

peuvent également subir une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage. On ignore pour le moment la cause et les répercussions à long terme de ces événements sur l'état de santé.

- On a fait état de réactions cutanées graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique lors de l'utilisation de NORVIR, avec des symptômes tels que inflammation, formation de vésicules et desquamation de la peau et des membranes muqueuses (bouche, nez, gorge), symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre et rougeur dans l'œil. Si ces symptômes se produisent, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec un médecin.
- Des modifications touchant le système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire) peuvent survenir après le début d'un traitement par des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire peut se renforcer et commencer à combattre des infections latentes depuis longtemps ou une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire commence à s'attaquer à l'organisme pourrait apparaître (comme la maladie de Basedow-Graves [qui touche la thyroïde], le syndrome de Guillain-Barré [qui touche le système nerveux] ou la polymyosite [qui touche les muscles]; ces maladies pourraient apparaître à n'importe quel moment, même des mois après le début du traitement par des médicaments anti-VIH). Les symptômes peuvent être parfois graves; par conséquent, si vous faites beaucoup de température (fièvre), si vous avez des douleurs articulaires ou musculaires, des éruptions cutanées, des rougeurs, de l'enflure ou ressentez de la fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Peu fréquent	Douleurs à la poitrine		√	
	Pancréatite		√	
	- Douleurs abdominales		√	
	- Nausées		√	
	- Vomissements		√	
	- Réactions dermatologiques graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de la prise de NORVIR SEC, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez NORVIR SEC et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Conserver les capsules élastiques molles NORVIR SEC au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Si vous gardez les capsules élastiques molles NORVIR SEC en dehors du réfrigérateur, ne les conservez pas à une température dépassant 25 °C et jetez tout médicament inutilisé après 30 jours. Tenez-la loin de la chaleur excessive. Garder à l'abri de la lumière.

Il est important de laisser NORVIR SEC dans son contenant d'origine. Ne le transvidez pas dans un autre contenant.

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption qui est inscrite sur l'emballage.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée	√		
	Éruptions cutanées	√		
	Maux de tête	√		
	Nausées	√		
	Vomissements	√		
	Sensation de picotements au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres	√		

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne au : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
 - l'envoyer par la poste à Programme Canada Vigilance, I.A. 0701D, Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver la version la plus récente de ce document et de la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbvie.ca

ou en communiquant avec Corporation AbbVie, Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1 au 1-888-704-8271.

Ce document a été préparé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 21 juillet 2014

Adalat[®], Adcirca[®], Advair[®], Aptivus[®], Biaxin[®], Cafergot[®], Celsentri[®], Cialis[®], Cordarone[®], Crestor[®], Crixivan[®], Demerol[®], DHE 45[®], Dilantin[®], Duragesic[®], Flonase[®], Fucidin[®], Invirase[®], Isentress[®], Isoptin[®], Levitra[®], Lipitor[®], Mevacor[®], Migranal[®], Mycobutin[®], Nizoral[®], Orap[®], Prezista[®], Rapamune[®], Rescriptor[®], Revatio[®], Reyataz[®], Rifadin[®], Rifamate[®], Rifater[®], Rimactane[®], Rythmol[®], Serevent[®], Sporanox[®], Tambocor[®], Tegretol[®], Telzir[®], Tiazac[®], Tracleer[®], Vfend[®], Viagra[®], Videx[®], Viracept[®], Xarelto[®],

Xatral[®] et Zocor[®] sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie.