

NORVIR®

DCI : Ritonavir
Famille : Inhibiteur de la protéase virale : IP
Laboratoire : ABBOTT (information ☎ 01 45 60 25 00)
Formes galéniques : Capsules molles à 100 mg
Solution buvable à 80 mg/ml.

Conservation

Solution buvable : conserver à température ambiante entre 20 et 27 °C et à utiliser dans un délai de 30 jours suivant l'ouverture du flacon. Bien agiter avant emploi.

Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

Capsule molle : réfrigérateur ou < 30 jours à température ambiante.

Dispensation hospitalière et en ville

Coût de traitement journalier : 11.15 € (à 600 mg X 2/j) ou 1,86 € (en booster à 100 mg X 2/j compris)

INDICATION : Infection à VIH de l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, toujours en association.

POSOLOGIE RECOMMANDEE :

En association, le Norvir est prescrit actuellement avec d'autres inhibiteurs de protéase.

- ce qui permet une action au moins aussi efficace et une diminution du nombre de prises et de comprimés.

- avec *Invirase*, * 800 mg/jour en 2 prises d'*Invirase*, soit 2 comprimés à 200 mg matin et soir, avec Norvir, 800 mg/jour en 2 prises soit 4 capsules à 100 mg matin et soir.

* 1600mg/jour en 2 prises d'*Invirase*, soit 4 comprimés à 200 mg matin et soir, avec Norvir, 200 mg/jour en 2 prises, soit 1 capsule à 100 mg matin et soir.

- avec *Crixivan* : * 800 mg/jour en 2 prises, soit 1 gélule à 400 mg matin et soir et Norvir 800 mg/jour en 2 prises, soit 4 capsules molles à 100 mg matin et soir.

* ou 1600 mg/ jour en 2 prises, soit 2 gélules à 400 mg matin et soir et Norvir 200 mg/ jour en 2 prises, soit 1 capsule à 100 mg matin et soir. A noter que les doses de *Crixivan* peuvent être diminuées en fonction de la tolérance clinique et des dosages à 1 200 mg/j, voire 800 mg/j en 2 prises.

- avec l'*Agénérase* : Norvir à 100 mg X 2/j.

- avec le *Fortovase* : Norvir à 100 mg X 2/j.

- avec *Telzir* : Norvir de 100 mg X 2/j.

- avec *Reyataz* : Norvir à 100 mg X 2/j.

- avec le *Viracept* : Non encore établi.

- avec le *Tipranavir* (APTIVUS®) : Norvir à 200 mg X 2/j.

En tant que seul IP prescrit (très peu réalisé actuellement) :

Augmentation progressive des doses :

Adulte

Capsules :

J1 et J2 : 300 mg x 2/jour,

J3 à J6 : 400 mg x 2/jour,

J7 à J14 : 500 mg x 2/jour,

puis 600 mg x 2/jour,

soit 6 capsules à 100 mg matin et soir.

Solution :

J1 et J2 : 3,75ml x2/jour,

J3 à J6 : 5ml x 2/jour,

J7 à J14 : 6,25 ml X 2/jour,

puis 7,5 ml x 2/jour.

Enfant > 2 ans

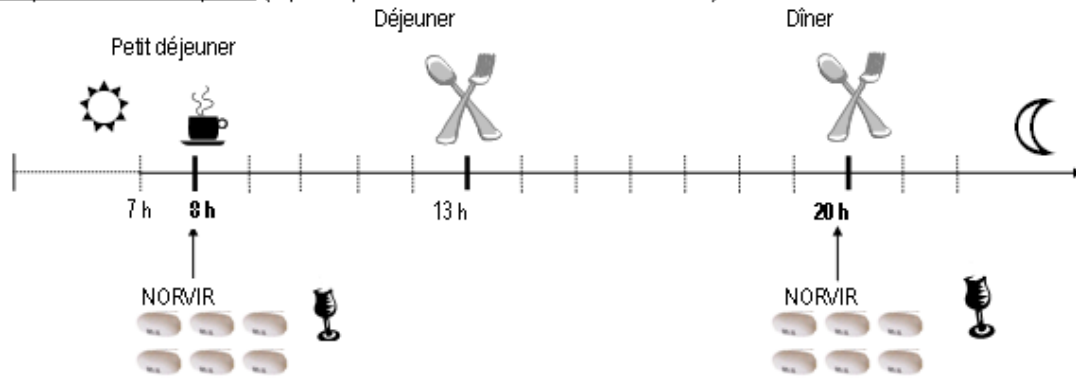
700 mg/m²/jour en 2 prises, soit 350 mg/m² X2/jour (< 600 mg/j). Commencer à 250 mg/m² X2/jour et augmenter de 50 mg tous les 2-3 jours. Dose maximale : 600 mg X 2 par jour.

Surface corporelle (m ²)	Dose 2 fois/j 250 mg/m ²	Dose 2 fois/j 300 mg/m ²	Dose 2 fois/j 350 mg/m ²
0,25	0,8 ml (62,5 mg)	0,9 ml (75 mg)	1,1 ml (87,5 mg)
0,50	1,6 ml (125 mg)	1,9 ml (150 mg)	2,2 ml (175 mg)
1,00	3,1 ml (250 mg)	3,8 ml (300 mg)	4,4 ml (350 mg)
1,25	3,9 ml (312,5 mg)	4,7 ml (375 mg)	5,5 ml (437,5 mg)
1,50	4,7 ml (375 mg)	5,6 ml (450 mg)	6,6 ml (525 mg)

MODALITES DE PRISE :

- Administration **AU COURS D'UN VRAI REPAS** : idem pour les associations Norvir autre inhibiteur de protéase.
- Prise possible de la solution buvable avec du chocolat au lait (atténue l'amertume).

Exemple de schéma de prises (si prescription de Norvir seul – rare actuellement)



EFFETS INDESIRABLES

- ! **NAUSEES** (45 %) et **DIARRHEES** (45 %), vomissements (20 %), douleurs abdominales (10 %), altération du goût (10 %), sécheresse de la bouche.
- **Paresthésie péribuccales** (25 %), **Neuropathie périphérique** (15 %).
- Céphalées (15 %), fièvre.
- Asthénie (25 %), anxiété, anorexie.
- Vasodilatation (fréquentes), toux.
- Hypersensibilité (rares).
- Biologiques : **augmentation des gamma-GT, transaminases, augmentation des TG, du cholestérol**, leucopénie (15 %), hépatite, pancréatite.
- Chez les patients hémophiles : risque de saignements accrus.
- Lipodystrophie surtout sur le mode hypertrophique et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hyperuricémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).
- Myalgie (augmentation des CPK).

CONTRE INDICATIONS :

- Allergie connue à l'un des constituants,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Cf interactions médicamenteuses ci-après.
- Grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

PRECAUTIONS A PRENDRE

- En cas de diarrhée, en raison d'une malabsorption potentielle du Norvir
- En cas d'hépatite chronique, risque de cytolysse hépatique plus fréquente ou majorée avec le Norvir.
- Le Norvir en solution buvable contient 43 % d'éthanol, Norvir en capsule molle contient 12 % d'éthanol. Par conséquent, éviter l'administration concomitante avec des médicaments à effet antabuse
→ ex : **disulfirame** (ESPERAL[®], T.T.D.B₃.B₄[®]), **métronidazole** (FLAGYL[®], RODOXYL[®], BIRODOXYL[®])
- Grossesse : le Norvir doit être utilisé uniquement si nécessité absolue.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le Norvir est un inducteur et un **inhibiteur puissant des cytochromes P450 CYP2D6 et CYP3A4.**

■ Associations contre-indiquées : métabolisation par le CYP3A4

Antalgiques : **dextropropoxyphène** (ANTALVIC[®], DI-ANTALVIC[®], DIALGIREX[®], PROPOFAN[®]), **péthidine** (DOLOSAL[®]).

Stimulateurs motricité digestive : **cisapride** (PREPULSID[®]).

AINS : **piroxicam** (FELDENE[®], FLEXIROX[®], GELDENE[®], INFLACED[®], OLCAM[®], PIROXICAM[®], ZOFORA[®]), **mépidine**.

Anti-arythmiques : **Amiodarone** (CORDARONE[®], CORBIONAX[®]), **flécaïnide** (FLECAINE[®]), **disopyramide** (RYTHMODAN[®], ISORYTHM[®]), **quinidine** (LONGACOR[®], SERECOR[®], QUINIMAX[®]), **propafénone** (RYTHMOL[®]), **mexilétine** (MEXITIL[®]), **encainide**.

Inhibiteurs calciques : **bepridil** (UNICORDIUM[®]).

Antituberculeux : **Rifabutine** (ANSATIPINE[®]), **Rifampicine** (RIFADINE[®], RIMACTAN[®], RIFATER[®], RIFINAH[®]).

Neuroleptiques : **clozapine** (CLOZAPINE[®], LEPONEX[®]), **pimozide** (ORAP[®]).

Benzodiazépines et apparentés : **clorazépate** (NOCTAN[®], TRANXENE[®]), **diazépam** (DIAZEPAM-RATIOPHARM[®], NOVAZAM[®], VALIUM[®]), **estazolam** (NUCTALON[®]), **midazolam** (HYPNOVEL[®]), **triazolam** (HALCION[®]).

Antidépresseurs : **bupropion** (ZYBAN[®]) : augmentation du taux plasmatique de Zyban.

Les dérivés de l'ergot de seigle : **ergotamine** (GYNERGENE CAFEINE[®]), **dihydroergotamine** (DIHYDROERGOTAMINE[®], SEGLOR[®], TAMIK[®], IKARAN[®]), **méthylergométrine** (METHERGIN[®])

- Avec Norvir solution, **disulfirame** (ESPERAL[®], T.T.D-B3-B4[®]) et **metronidazole** (FLAGYL[®], METRONIDAZOLE[®], RODOXYL[®]).
- **Millepertuis** (MILDAC[®], PROCALMIL[®]): diminution des concentrations plasmatiques de Norvir.

■ **Associations déconseillées avec :**

- Immunodépresseurs : **cyclosporine** (SANDIMUM[®]), **tacrolimus** (PROGRAF[®]).
- Inhibiteurs calciques : **nifédipine** (ADALATE[®], CHRONADALATE[®], NIFEDIPINE[®], BETA-ADALATE[®], TENORDATE[®]), **félodipine** (FLODIL[®], LOGIMAX[®]), **nicardipine** (LOXEN[®]), **nimodipine** (NIMOTOP[®]), **vérapamil** (ISOPTINE[®], TARKA[®]), **amlodipine** (AMLOR[®]), **isradipine** (ICAZ[®]), **diltiazem** (TILDIEM[®], BITILDIEM[®], MONOTILDIEM[®], DELTAZEN[®], DIACOR[®], DILRENE[®], DILTIAZEM[®]).
- Macrolides : **erythromycine** (ABBOTICINE[®], EGERY[®], ERY[®], ERYTHROCINE[®], ERYTHROMYCINE[®], STIMYCINE[®], PEDIAZOLE[®]).
- Corticoïdes : **dexaméthazone** (DECADRON[®], DEXAMETHASONE[®]), **prednisolone** (HYDROCORTANCYL[®], SOLUPRED[®], PREDNISOLONE[®]).
- Antihistaminiques ou sédatifs : **loratadine** (CLARINASE[®], CLARITYNE[®]).
- Antidépresseurs : **desipramine** (PERTOFRAN[®]), **imipramine** (TOFRANIL[®]), **amitriptyline** (ELAVIL[®], LAROXYL[®]), **fluoxétine** (PROZAC[®]), **paroxétine** (DEROXAT[®]), **sertraline** (ZOLOFT[®]).
- Neuroleptiques : **halopéridol** (HALDOL[®], VESADOL[®]), **rispéridone** (RISPERDAL[®]), **thioridazine** (MELLERIL[®]).
- antifongiques : **ketoconazole** (NIZORAL[®]), **itraconazole** (SPORANOX[®]), **miconazole** (DAKTARIN[®] IV).
- Morphinomimétique : **méthadone** (METHADONE[®]), **fentanyl** (DUROGESIC[®], FENTANYL[®]).
- Hypocholestérolémiantes de type statines : la **simvastatine** (ZOCOR[®], LODALES[®]), **l'atorvastatine** (TAHOR[®]) et la **lovastatine**.
- autres : **carbamazépine** (TEGRETOL[®]), **warfarine** (COUMADINE[®]), **tolbutamine**, **bromocriptine** (BROMO-KIM[®], PARLODEL[®]).
- **Buspirone** (BUSPAR[®]).
- Hypnotique : **zolpidem** (STILNOX[®]).

■ **Précautions d'emploi avec :**

- **Clarithromycine** (NAXY[®], ZECLAR[®]) : en cas d'insuffisance rénale, réduire les doses de clarithromycine.
- **Contraceptifs oraux** : augmenter les doses de contraceptif ou utiliser d'autres méthodes.
- **Théophylline** (DILATRANE[®], EUPHYLLINE[®], PNEUMOGEINE[®], TEDRALAN[®], THEOLAIR[®], THEOSTAT[®], XANTHIUM[®], HYPNASMINE[®]) : augmenter les doses de théophylline.
- Risque d'évènements indésirables cardiaques et neurologiques avec **disopyramide** (ISORYTHM[®], RYTHMODAN[®]), **néfazodone**, **fluoxétine** (PROZAC[®]).
- **Sildénafil** (VIAGRA[®]) : augmentation des concentrations plasmatiques du Viagra, risque d'hypotension. Réduire la posologie à 25 mg toutes les 48 heures. Une réduction des doses du tadalafil (CIALIS[®]) et du vardenafil (LEVITRA[®]) est également recommandée.
- **Pansements intestinaux** : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.
- **Inhibiteurs de protéase** : réduire les doses de l'inhibiteur de protéase associé. Le Norvir est alors prescrit en « booster » en général à 100 mg matin et soir.
- **Propionate de fluticasone** (FLIXONASE[®], FLIXOTIDE[®], FLIXOVATE[®], SERETIDE[®]) : Syndrome de Cushing possible avec de fortes doses de ritonavir.

Le dosage plasmatique est recommandé dans les situations suivantes : échecs virologiques, effets indésirables, interactions médicamenteuses attendues (notamment pour la combinaison IP + INN OU 2 IP), traitement de la co-infection par le VHC, femme enceinte sous IP au 3^{ème} trimestre de grossesse.
(rapport Delfraissy 2004)

RESISTANCE : Un risque de résistance croisée avec les autres inhibiteurs de protéase peut survenir.