

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Norvir 100 mg pulver til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev pulver til oral suspension indeholder 100 mg ritonavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension.

Beige/lys gul til gult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ritonavir er indiceret sammen med andre antiretrovirale stoffer til behandling af hiv-1-inficerede patienter (voksne og børn, der er 2 år og ældre).

4.2 Dosering og administration

Ritonavir bør ordineres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektioner.

Dosering

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Når ritonavir bruges som farmakokinetisk forstærker sammen med andre proteasehæmmere, skal det ske under hensyntagen til produktresuméet for den pågældende farmakokinetiske forstærker. Følgende hiv-1-proteasehæmmere er godkendt til brug med ritonavir som en farmakokinetisk forstærker ved de angivne doser.

Voksne:

600 mg amprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

300 mg atazanavir en gang dagligt med 100 mg ritonavir en gang dagligt.

700 mg fosamprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

Lopinavir formuleret sammen med ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eller 800 mg/200 mg.

1.000 mg saquinavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt hos ART-erfarne patienter. Hos ART-naïve patienter påbegyndes behandlingen med saquinavir 500 mg to gange dagligt og ritonavir 100 mg to gange dagligt i de første 7 dage og derefter saquinavir 1.000 mg to gange dagligt og ritonavir 100 mg to gange dagligt.

500 mg tipranavir to gange dagligt med 200 mg ritonavir to gange dagligt (tipranavir med ritonavir bør ikke bruges til behandlings-naïve patienter).

Darunavir 600 mg to gange dagligt med ritonavir 100 mg to gange dagligt til patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling (ART-erfarne patienter). Darunavir 800 mg én gang dagligt med ritonavir 100 mg én gang dagligt kan bruges til visse ART-erfarne patienter. Se produktresumé for darunavir for yderligere information om én gang dagligt dosering hos ART-erfarne patienter.

Darunavir 800 mg en gang dagligt med ritonavir 100 mg en gang dagligt til ART-naïve patienter.

Børn og unge:

Ritonavir anbefales til børn på 2 år og ældre. For yderligere dosisbefalinger henvises til produktinformationen for andre proteasehæmmere godkendt til indgivelse sammen med ritonavir.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Da ritonavir primært metaboliseres i leveren, kan ritonavir være egnet til anvendelse med forsigtighed som en farmakokinetisk forstærker til patienter med nyreinsufficiens alt efter, hvilken proteasehæmmer det konkret gives sammen med. Eftersom nyreclearance af ritonavir er minimal, forventes der dog ikke noget fald i kroppens samlede clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion. For konkrete oplysninger om dosering til patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir.

Nedsat leverfunktion

Ritonavir bør ikke gives som en farmakokinetisk forstærker til patienter med inkompenaseret leversygdom (se pkt. 4.3). Da der ikke er gennemført farmakokinetiske studier på patienter med stabil alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) uden dekomensation, bør der udvises forsigtighed, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, da forhøjede niveauer af den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir, kan forekomme. Konkrete anbefalinger vedrørende brugen af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker til patienter med nedsat leverfunktion afhænger af den proteasehæmmer, det gives sammen med. Produktresuméet for den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir, bør gennemgås med hensyn til konkrete oplysninger om dosering til denne patientgruppe.

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof

Voksne Den anbefalede dosis af pulver til oral suspension er 600 mg (seks breve) to gange dagligt oralt sammen med mad.

Gradvis dosisforøgelse af ritonavir i behandlingens begyndelse kan medvirke til at øge tolerancen. Behandling bør indledes med 300 mg (3 breve) to gange dagligt i en periode på 3 dage og øges gradvist med 100 mg (1 brev) to gange dagligt op til 600 mg to gange dagligt over en periode på højst 14 dage. Patienter bør ikke gives en dosis på 300 mg to gange dagligt i mere end 3 dage.

Se afsnit vedrørende doseringsvejledning nedenfor og pkt. 6.6 for oplysninger om foreberedelse af dosis.

Børn og unge (2 år og ældre)

Den anbefalede dosering af Norvir pulver til oral suspension til børn er 350 mg/m² oralt to gange dagligt og bør ikke overskride 600 mg to gange dagligt. Norvir bør påbegyndes med 250 mg/m² og øges efter 2 til 3 dages interval med 50 mg/m² to gange dagligt.

Pædiatrisk doseringsvejledning for Norvir pulver til oral suspension (tilberedt som 100 mg/10 ml) *†

Kroppens overflade (m ²)*	Dosering to gange dagligt 250 mg/m ²	Dosering to gange dagligt 300 mg/m ²	Dosering to gange dagligt 350 mg/m ²
0,25	6,4 ml (62.5 mg)	7,6 ml (76 mg)	8,8 ml (88 mg)
0,50	12,6 ml (126 mg)	15,0 ml (150 mg)	17,6 ml (176 mg)
0,75	18,8 ml (188 mg)	22,6 ml (226 mg)	26,4 ml (262.5 mg)
1,00	25,0 ml (250 mg)	30,0 ml (300 mg)	35,0 ml (350 mg)
1,25	31,4 ml (312.5 mg)	37,6 ml (376 mg)	43,8 ml (438mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

*Ved blanding med 9,4 ml væske er suspensions koncentration 10 mg/ml.

†I nogle tilfælde, er volumen og/eller dosis tilpasset for at sikre den endeligt anbefalede dosis eller doseringvolumen.

*Kroppens overflade kan beregnes efter følgende ligning: $BSA (m^2) = \sqrt{(højde (cm) \times vægt (kg) / 3600)}$.

For at beregne den nødvendige dosis (i ml) skal kroppens overflade ganges med: 25 for doser på 250 mg/m², med 30 for doser på 300 mg/ m², og med 35 for 350 mg/ m².

Se afsnit vedrørende doseringsvejledning nedenfor og pkt. 6.6 for oplysninger om forberedelse af dosis.

Særlige populationer

Ældre

Farmakokinetiske data indikerer, at dosisjustering ikke er nødvendig hos ældre patienter (se pkt 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er i øjeblikket ingen specifikke data for denne patientgruppe, og der kan derfor ikke gives konkrete anbefalinger vedrørende dosering. Nyreclearance af ritonavir er minimal. Derfor forventes der ikke noget fald i kroppens samlede clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da ritonavir i høj grad er proteinbundet, er det usandsynligt at der vil ske nogen væsentlig udskillelse af ritonavir gennem hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Nedsat leverfunktion

Ritanovir metaboliseres og elimineres primært af leveren. Farmakokinetiske data indikerer at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Ritonavir må ikke gives til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Norvirs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Norvir pulver til oral suspension er til indtagelse peroralt, hældes på blød mad (æblemos eller vanille budding) eller blandet med væske (vand, kakaomælk eller modermælkerstatning). For detaljer vedrørende tilberedning og administration af Norvir pulver til oral suspension, se pkt. 6.6. Enhver blanding udenfor anbefalingerne er på sundhedspersonens eller brugerens eget ansvar.

Norvir pulver til oral suspension skal tages sammen med mad. Den bitre eftersmag af Norvir pulver til oral suspension kan mindskes, hvis jordnøddesmør (peanut butter), chokoladesmørpålæg med hasselnød eller solbærsaft indtages straks efter administration af dosis.

Den anbefalede dosis af Norvir pulver til oral suspension kan administreres gennem ernæringssonde efter blanding med vand som beskrevet i detaljer i pkt. 6.6. Følg instruktionerne for ernæringssonden ved administration af lægemidlet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker af andre proteasehæmmere, skal produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer konsulteres med hensyn til kontraindikationer.

Ritonavir bør ikke gives som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof til patienter med inkompenaseret leversygdom.

In vitro og *in vivo*-studier har vist, at ritonavir i betydelig grad hæmmer CYP3A- og CYP2D6-medierede biotransformationer. Anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret, når de anvendes sammen med ritonavir og, medmindre andet er angivet, er kontraindikationen baseret på ritonavirs evne til at hæmme metabolismen af det samtidigt indgivne lægemiddel, hvilket medfører øget eksponering over for det samtidigt indgivne lægemiddel samt risiko for klinisk signifikante bivirkninger.

Den enzymforstærkende effekt af ritonavir kan være dosisafhængig. For nogle produkter, kan kontraindikationer være mere relevante, når ritonavir anvendes som et antiretroviralt stof end når ritonavir anvendes som farmakokinetisk forstærker (f.eks. rifabutin og voriconazol):

Lægemiddelklasse	Lægemiddel i klassen	Rationale
Forhøjet eller nedsat koncentration af samtidigt indgivet lægemiddel		
α_1 -adrenerge antagonist	Alfuzosin	Forhøjede plasmakoncentrationer af alfuzosin, som kan medfører alvorlig hypotension (se pkt. 4.5).
Analgetika	Pethidin, piroxicam, propoxyphen	Forhøjede plasmakoncentrationer af norpethidin, piroxicam og propoxyphen. Derved forøges risikoen for alvorlig respiratorisk depression eller hæmatologiske anormaliteter eller andre alvorlige virkninger af disse midler.
Midler mod angina pectoris	Ranolazin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ranolazin som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
Midler mod cancer	Neratinib	Øgede plasmakoncentrationer af neratinib, som kan øge risikoen for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksicitet (se pkt. 4.5).
	Venetoclax	Øgede plasmakoncentrationer af venetoclax. Øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under dosistitreringsfasen (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	Forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin. Derved forøges risikoen for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger af disse midler.

Antibiotika	Fusidinsyre	Forhøjede plasmakoncentrationer af fusidinsyre og ritonavir.
Antimykotika	Voriconazol	Samtidig anvendelse af ritonavir (400 mg to gange dagligt eller mere) og voriconazol er kontraindiceret på grund af nedsættelse af plasmakoncentrationerne af voriconazol og muligvis tab af effekt (se pkt. 4.5).
Midler mod urinsyreregig	Colchicin	Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Forhøjede plasmakoncentrationer af astemizol og terfenadin. Derved forøges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse midler.
Antimykobakterielle lægemidler	Rifabutin	Samtidig anvendelse af ritonavir (500 mg to gange dagligt) doseret som et antiretroviralt stof og rifabutin er kontraindiceret på grund af en stigning i rifabutinserumkoncentrationer og risiko for bivirkninger, herunder uveitis (se pkt. 4.4). Anbefalinger vedrørende anvendelse af ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker i kombination med rifabutin er angivet i pkt. 4.5.
Antipsykotika	Lurasidon	Forhøjede plasmakoncentrationer af lurasidon som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
	Clozapin, pimozid	Forhøjede plasmakoncentrationer af clozapin og pimozid. Derved forøges risikoen for alvorlige hæmatologiske anormaliteter eller andre alvorlige virkninger af disse midler.
	Quetiapin	Forhøjede plasmakoncentrationer af quetiapin, som kan føre til koma. Administration sammen med quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Sekalealkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ergotaminderivater, som medfører akut toksikologisk ergotisme, herunder vasospasmer og iskæmi.
Peristaltikfremmende middel	Cisaprid	Forhøjede plasmakoncentrationer af cisaprid. Derved forøges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse midler.
Lipidmodificerende stoffer HMG-CoA-reduktasehæmmere	Lovastatin, simvastatin	Forhøjede plasmakoncentrationer af lovastatin og simvastatin; Derved forøges risikoen for myopati inklusive rhabdomyolysis (se pkt. 4.5).
Mikrosomal triglycerid transfer protein (MTTP) hæmmer	Lomitapid	Forhøjede plasmakoncentrationer af lomitapid (se pkt. 4.5).

PDE5-hæmmere	Avanafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiceret, når det anvendes til behandling af pulmonal hypertension (PAH). Forhøjede plasmakoncentrationer af sildenafil. Derved stiger den potentielle risiko for sildenafil-associerede bivirkninger (som inkluderer hypotension og synkope). Se punkt 4.4 og punkt 4.5 vedrørende samtidig administration af sildenafil til patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
Sedativa/hypnotika	Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam	Forhøjede plasmakoncentrationer af clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam. Derved forøges risikoen for alvorlige sedation og respirationsdepression forårsaget af disse midler. (For advarsler vedrørende parenteral administreret midazolam, se pkt. 4.5).

Formindsket koncentration af ritonavir

Naturlægemidler	Perikon	Naturlægemidler som indeholder perikon (<i>Hypericum perforatum</i>) på grund af risikoen for nedsatte plasmakoncentrationer og reduceret klinisk effekt af ritonavir (se pkt. 4.5).
-----------------	---------	--

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ritonavir helbreder hverken hiv-1-infektion eller AIDS. Patienter, der får ritonavir eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer af hiv-1-infektion.

Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker med andre proteasehæmmere, bør de fuldstændige oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler, der gælder for netop den proteasehæmmer, tages i betragtning, og derfor skal produktresuméet for den konkrete proteasehæmmer konsulteres.

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker

Patienter med kronisk diarré eller malabsorption

Supplerende overvågning anbefales i tilfælde af diarré. Den relativt hyppige forekomst af diarré under ritonavirbehandling kan hæmme optagelsen og virkningen (på grund af nedsat compliance) af ritonavir eller andre lægemidler, der indtages samtidig. Alvorlig vedvarende opkastning og/eller diarré i forbindelse med ritonavir kan også påvirke nyrefunktionen. Det anbefales at kontrollere nyrefunktionen hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hæmofili

Der er rapporteret forøget blødning, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med hæmofili type A og B, som er behandlet med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev i tillæg givet faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandlingen med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget, hvis behandlingen var blevet afbrudt. En kausal relation er blevet udarbejdet, mens virkningsmekanismen ikke er blevet klarlagt. Hæmofilipatienter skal derfor være opmærksomme på muligheden for øget blødningsrisiko.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Pankreatit

Pankreatit bør overvejes, hvis der optræder kliniske symptomer (kvalme, opkastning, mavesmerter) eller unormale laboratorieværdier (f.eks. forhøjede serumlipase- eller amylaseværdier), som kan tyde på pankreatit. Patienter med disse tegn eller symptomer bør vurderes, og behandlingen med Norvir bør seponeres, hvis diagnosen pankreatit stilles (se pkt. 4.8).

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumocystis jiroveci pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Det er også rapporteret, at autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) kan forekomme i tilfælde af immunrestitution. Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Leversygdom

Ritonavir bør ikke gives til patienter med inkomenseret leversygdom (se pkt. 4.2).

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som har modtaget antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige bivirkninger og potentielt letale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse lægemidler konsulteres.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter, bør det derfor overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

Nyresygdom

Eftersom ritonavirs nyreclearance er minimal, forventes der ikke noget fald i den totale clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion (se også pkt. 4.2).

Der er rapporteret om nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og påvirkning af proksimale tubuli (inklusive Fanconi syndrom) ved klinisk brug af tenofovirdisoproxilfumarat (DF) (se pkt. 4.8).

Medicineringsfejl

Der skal udvises særlig opmærksomhed ved nøjagtig beregning af Norvir-dosis, overførsel af medicinordinationer, information om dispensering og doseringsinstruktioner for at minimere risikoen for medicineringsfejl og underdosering. Dette er særligt vigtigt for spædbørn og mindre børn.

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær

immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Forlængelse af PR-intervallet

Hos nogle raske voksne individer har ritonavir vist sig at forårsage beskedent asymptomatisk forlængelse af PR-intervallet. Der rapporteres om sjældne tilfælde af 2. eller 3. grads atroventrikulær blok i forbindelse med lopinavir/ritonavir-behandling hos patienter med underliggende strukturel hjertesygdom og eksisterende overledningsforstyrrelser samt hos patienter, der får lægemidler, der er kendt for at forlænge PR-intervallet (sådan som verapamil eller atazanavir). Ritonavir bør bruges med forsigtighed til sådanne patienter (se pkt. 5.1).

Interaktion med andre lægemidler

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof

Der skal tages hensyn til følgende advarsler og forsigtighedsregler, når ritonavir anvendes som et antiretroviralt stof. Det kan ikke forudsættes, at følgende advarsler og forsigtighedsregler også gælder, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker ved niveauet 100 mg og 200 mg. Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, bør de fuldstændige oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler, der gælder for den pågældende proteasehæmmer, tages i betragtning, og derfor skal pkt. 4.4 i produktresuméet for den konkrete proteasehæmmer konsulteres for at afgøre, om nedenstående oplysninger er gældende.

PDE5-hæmmere

Ordnation af sildenafil eller tadalafil til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, som er i behandling med ritonavir, bør ske med særlig forsigtighed. Samtidig administration af ritonavir og disse lægemidler forventes at øge koncentrationen af PDE5-hæmmer betydeligt og kan resultere i relaterede bivirkninger, f.eks. hypotension og forlænget erektion (se pkt. 4.5). Administration af avanafil eller vardenafil sammen med ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af sildenafil og ritonavir er kontraindiceret til patienter med pulmonal hypertension (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehæmmere

Metaboliseringen af HMG-CoA-reduktasehæmmerne simvastatin og lovastatin er i høj grad afhængig af CYP3A. Samtidig anvendelse af ritonavir og simvastatin eller lovastatin anbefales ikke på grund af øget risiko for myopati, herunder rhabdomyolyse. Der skal også udvises forsigtighed, og mindskede doser skal overvejes, hvis ritonavir anvendes samtidig med atorvastatin, som i mindre udstrækning metaboliseres af CYP3A. Elimination af rosuvastatin er ikke afhængig af CYP3A. Der er imidlertid rapporteret om en stigning af rosuvastatin eksponering med samtidig administration af ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ikke klarlagt, men kan være resultatet af transporter hæmning. De laveste doser af atorvastatin eller rosuvastatin skal administreres, når de bruges sammen med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt middel. Metabolismen af pravastatin og fluvastatin er ikke afhængig af CYP3A, og der forventes ikke interaktioner med ritonavir. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

Colchicin

Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet colchicin og potente CYP3A-hæmmere som ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Digoxin

Ordnation af ritonavir til patienter i behandling med digoxin bør ske med særlig forsigtighed, da samtidig administration af ritonavir og digoxin forventes at øge digoxinkoncentrationerne. De øgede digoxinkoncentrationer kan mindskes med tiden (se pkt. 4.5).

For patienter, som allerede tager digoxin, når behandling med ritonavir påbegyndes, bør digoxindosen reduceres til halvdelen af patientens normale dosis, og patienterne bør følges nøjere end normalt i adskillige uger efter påbegyndelse af samtidig administration af ritonavir og digoxin.

For patienter, der allerede tager ritonavir, når behandling med digoxin påbegyndes, bør digoxin introduceres mere gradvist end normalt. Digoxinkoncentrationerne bør overvåges mere intensivt end normalt i denne periode, med dosisjusteringer efter behov, baseret på kliniske og elektrokardiografiske resultater og fundne digoxinkoncentrationer.

Ethinylestradiol

Barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonceptionsmidler bør overvejes, når ritonavir indgives i terapeutiske eller lave doser, da ritonavir sandsynligvis vil nedsætte virkningen og ændre den uterine blødningsprofil ved administration sammen med antikonceptionsmidler, som indeholder estradiol.

Glukokortikoider

Samtidig anvendelse af ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, anbefales ikke, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

Trazodon

Ordnation af ritonavir til patienter, der er i behandling med trazodon, bør ske med særlig forsigtighed. Trazodon er et CYP3A4-substrat, og samtidig administration af ritonavir forventes at øge trazodonkoncentrationerne. Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope er observeret i interaktionsstudier med enkelt-doser på raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.5).

Rivaroxaban

Det anbefales ikke at bruge ritonavir til patienter, som får rivaroxaban, på grund af øget risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Riociguat

Samtidig anvendelse af ritonavir anbefales ikke på grund af potential stigning i riociguat-eksponering (se pkt. 4.5).

Vorapaxar

Samtidig anvendelse af ritonavir anbefales ikke på grund af potential stigning i vorapaxar eksponering (se pkt. 4.5).

Bedaquilin

Potente CYP3A4-hæmmere som f.eks. proteasehæmmere kan øge bedaquilin-eksponeringen, hvilket potentielt kan øge risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Kombination af bedaquilin med ritonavir bør derfor undgås. Samtidig administration af bedaquilin med ritonavir kan dog foretages med forsigtighed, hvis fordelene opvejer risikoen. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.5 og produktresuméet for bedaquilin).

Delamanid

Samtidig administration af delamanid og en potent CYP3A-hæmmer (ritonavir) kan øge eksponeringen for delamanidmetabolitten, hvilket er sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og ritonavir anses for nødvendig, anbefales derfor meget hyppig EKG-monitorering under hele behandlingen med delamanid (se pkt. 4.5 og produktresuméet for delamanid).

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Interaktionsprofilen for hiv-proteasehæmmere ved samtidig administration af lave doser af ritonavir afhænger af den konkrete samtidigt indgivne proteasehæmmer.

For en beskrivelse af de mekanismer og potentielle mekanismer, der bidrager til proteasehæmmernes interaktionsprofil henvises til pkt. 4.5. Se også produktresuméet for den konkrete boostede proteasehæmmer.

Saquinavir

Højere doser af ritonavir end 100 mg to gange dagligt bør ikke anvendes. Højere doser af ritonavir har vist sig at være forbundet med en øget forekomst af bivirkninger. Samtidig administration af saquinavir og ritonavir har ført til alvorlige bivirkninger, hovedsagelig diabetisk ketoacidose og leversygdomme, især hos patienter med en allerede eksisterende leversygdom.

Saquinavir/ritonavir bør ikke gives sammen med rifampicin på grund af risikoen for alvorlig levertoxicitet (viser sig ved forhøjede leveraminotransferaser), hvis de tre lægemidler gives sammen (se pkt. 4.5).

Tipranavir

Samtidig administration af tipranavir og 200 mg ritonavir er blevet associeret med rapporterede tilfælde af klinisk hepatitis og hepatisk dekomensation, herunder dødsfald. Der er grund til særlig bevågenhed ved patienter, der samtidig er inficeret med kronisk hepatitis B eller hepatitis C, da disse patienter har øget en risiko for hepatotoksicitet.

Lavere doser af ritonavir end 200 mg to gange dagligt bør ikke anvendes, da de kan ændre virkningsprofilen for kombinationen.

Fosamprenavir

Der er ikke foretaget en klinisk vurdering af samtidig administration af fosamprenavir og ritonavir i højere doser end 100 mg to gange dagligt. Brug af højere doser af ritonavir kan ændre sikkerhedsprofilen for kombinationen og anbefales derfor ikke.

Atazanavir

Der er ikke foretaget en klinisk vurdering af samtidig administration af atazanavir og ritonavir i højere doser end 100 mg én gang dagligt. Brug af højere doser af ritonavir kan ændre sikkerhedsprofilen for atazanavir (hjertepåvirkning, hyperbilirubinæmi) og anbefales derfor ikke. Kun når atazanavir med ritonavir administreres sammen med efavirenz, kan en dosisøgning af ritonavir til 200 mg en gang dagligt overvejes. Tæt klinisk overvågning er berettiget. Se produktresuméet for atazanavir yderligere detaljer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof

Ritonavir har høj affinitet for flere cytokrom P450 (CYP)-isoformer, angivet i aftagende rækkefølge, og kan hæmme oxidation: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administration af ritonavir og lægemidler, som hovedsagelig metaboliseres af CYP3A, kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af det andet lægemiddel, hvilket kan øge eller forlænge dets terapeutiske effekt eller effekten af bivirkninger. For udvalgte lægemidler (f.eks. alprazolam) kan den hæmmende effekt af ritonavir på CYP3A4 falde med tiden. Ritonavir har også høj affinitet for P-glykoprotein og kan hæmme dette transportprotein. Den hæmmende effekt af ritonavir (med eller uden proteasehæmmere) på P-gp aktiviteten kan falde med tiden (f.eks. digoxin og fexofenadin – se tabel ”Ritonavir virkning på ikke-antiretrovirale lægemidler” nedenfor). Ritonavir kan fremkalde glukuronidation og oxidation via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 og derved øge biotransformationen af nogle lægemidler, som metaboliseres af disse veje. Dette kan resultere i formindsket systemisk eksponering til sådanne lægemidler, hvilket kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Vigtig information vedrørende lægemiddelinteraktioner, når ritonavir anvendes som farmakokinetisk forstærker findes også i produktresuméerne for den samtidigt administrerede proteasehæmmer.

Lægemidler som påvirker serumniveau af ritonavir

Serumniveauerne af ritonavir kan påvirkes ved samtidig anvendelse af naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*). Dette skyldes en af perikon induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer. Naturlægemidler, som indeholder perikon, må derfor ikke anvendes i kombination med ritonavir. Hvis en patient allerede tager perikon, skal perikon seponeres og virusniveauet om muligt kontrolleres. Ritonavir-niveauet kan øges ved seponering af perikon, og det kan være nødvendigt at justere ritonavir-dosis. Den inducerende effekt kan bestå i mindst 2 uger efter seponeringen af behandlingen med perikon (se pkt. 4.3).

Serumniveauerne af ritonavir kan påvirkes ved samtidig administration af udvalgte lægemidler (f.eks. delavirdin, efavirenz, phenytoin og rifampicin) Disse interaktioner er opført i lægemiddelinteraktionstabellen nedenfor.

Lægemidler, der påvirkes af ritonavir

Interaktioner mellem ritonavir og proteasehæmmere, antiretrovirale stoffer som ikke er proteasehæmmere og andre non-antiretrovirale lægemidler er opført i listen nedenfor. Formålet med denne liste er ikke at være fyldestgørende eller altomfattende. De individuelle produktresuméer bør konsulteres.

Lægemiddelinteraktioner – Ritonavir og proteasehæmmere

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af NORVIR (mg)	Vurderet lægemiddel	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Amprenavir ¹	↑ 64 %	↑ 5 gange
Ritonavir øger serumniveauerne af amprenavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden ved og virkningen af 600 mg amprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for amprenavir.					
Atazanavir	300 mg hver 24. time	100 mg hver 24. time	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86 % ↑ 2 gange	↑ 11 fold ↑ 3-7 gange
Ritonavir øger serumniveauerne af atazanavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden ved og virkningen af 300 mg atazanavir én gang dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt til behandlingserfarne patienter. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for atazanavir.					
Darunavir	600 mg , enkelt dosis	100 mg hver 12. time	Darunavir	↑ 14 gange	
Ritonavir øger serumniveauerne af darunavir som resultat af hæmning af CYP3A. Darunavir skal gives sammen med ritonavir for at sikre dets terapeutiske effekt. Der er ikke udført studier med højere doser af ritonavir end 100 mg to gange dagligt sammen med darunavir. For yderligere information, se produktresuméet for darunavir.					
Fosamprenavir	700 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Amprenavir	↑ 2,4 gange	↑ 11 gange
Ritonavir øger serumniveauerne af amprenavir (fra fosamprenavir) som resultat af hæmning af CYP3A4. Fosamprenavir skal indgives sammen med ritonavir for at sikre den terapeutiske virkning. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden ved og virkningen af 700 mg fosamprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt. Der er ikke udført studier med højere doser af ritonavir end 100 mg to gange dagligt sammen med fosamprenavir. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for fosamprenavir.					
Indinavir	800 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Indinavir ³ Ritonavir	↑ 178 % ↑ 72 %	ND ND

	400 mg hver 12. time	400 mg hver 12. time	Indinavir ³	↔	↑ 4 gange
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir øger serumniveauerne af indinavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Passende doser for denne kombination med hensyn til virkning og sikkerhed er ikke blevet fastslået. Den mindst mulige fordel ved ritonavir-medieret farmakokinetisk forstærkning opnås med doser på over 100 mg to gange dagligt. I tilfælde af samtidig administration af ritonavir (100 mg to gange dagligt) og indinavir (800 mg to gange dagligt) er der grund til forsigtighed, da risikoen for nephrolithiasis kan øges.				
Nelfinavir	1.250 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Nelfinavir	↑20 til 39 %	ND
	750 mg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir øger serumniveauerne af nelfinavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Passende doser for denne kombination med hensyn til virkning og sikkerhed er ikke blevet fastslået. Den mindst mulige fordel ved ritonavir-medieret farmakokinetisk forstærkning opnås med doser på over 100 mg to gange dagligt.				
Saquinavir	1.000 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Saquinavir ⁴	↑ 15 gange	↑ 5 gange
			Ritonavir	↔	↔
	400 mg hver 12. time	400 mg hver 12. time	Saquinavir ⁴	↑ 17-gange	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir øger serumniveauerne af saquinavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Saquinavir bør kun indgives i kombination med ritonavir. 100 mg ritonavir to gange dagligt sammen med 1.000 mg saquinavir to gange dagligt medfører en systemisk saquinavireksponering i løbet af 24 timer, som svarer til eller er større end den, der opnås med 1.200 mg saquinavir tre gange dagligt uden ritonavir.				
	I et klinisk studie med raske frivillige blev interaktion mellem rifampicin 600 mg en gang dagligt og saquinavir 1.000 mg med ritonavir 100 mg to gange dagligt undersøgt, blev set alvorlig hepatocellulær toxicitet med forhøjede aminotransferaser på op til > 20-gange den øvre normal grænse efter 1 til 5 dages samtidig administration. På grund af risikoen for alvorlig levertoxicitet, bør saquinavir/ritonavir ikke gives sammen med rifampicin.				
	For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for saquinavir.				
Tipranavir	500 mg hver 12. time	200 mg hver 12. time	Tipranavir	↑ 11 gange	↑ 29 gange
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
	Ritonavir øger serumniveauet af tipranavir som resultat af hæmning af CYP3A. Tipranavir skal indgives sammen med en lav dosis ritonavir for at sikre den terapeutiske virkning. Doser af ritonavir på mindre end 200 mg to gange dagligt bør ikke anvendes sammen med tipranavir, da de kan ændre virkningen af kombinationen. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for tipranavir.				

ND: Ikke fastsat.

1. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 1.200 mg amprenavir alene to gange dagligt.
2. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 400 mg atazanavir alene én gang dagligt.
3. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 800 mg indinavir alene tre gange dagligt.
4. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 600 mg saquinavir alene tre gange dagligt.

Lægemiddelinteraktioner – Ritonavir med antiretrovirale stoffer, som ikke er proteasehæmmere

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af NORVIR (mg)	Vurderet lægemiddel	AUC	C _{min}
-------------------------------	---	----------------------	---------------------	-----	------------------

Didanosin	200 mg hver 12. time	600 mg hver 12. time 2 t senere	Didanosin	↓ 13 % ↔
Da det anbefales, at ritonavir indtages sammen med et måltid, og didanosin bør indtages på tom mave, bør intervallet mellem doseringerne være 2,5 time. Dosisændring skulle ikke være nødvendig.				
Delavirdin	400 mg hver 8. time	600 mg hver 12. time	Delavirdin ¹	↔ ↔
Ritonavir ↑ 50 % ↑ 75 %				
På baggrund af en sammenligning med historiske data synes delavirdins farmakokinetik ikke at være påvirket af ritonavir. Når ritonavir anvendes i kombination med delavirdin, kan dosisreduktion af ritonavir overvejes.				
Efavirenz	600 mg hver 24. time	500 mg hver 12. time	Efavirenz	↑ 21 %
Ritonavir ↑ 17 %				
En højere frekvens af bivirkninger (f.eks. svimmelhed, kvalme, paræstesi) og unormale laboratorieværdier (forhøjede leverenzymmer) er observeret ved samtidig administration af efavirenz og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof.				
Maraviroc	100 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Maraviroc	↑161% ↑28%
Ritonavir øger serumniveauerne af maraviroc som resultat af hæmning af CYP3A. Maraviroc kan gives sammen med ritonavir for at øge eksponeringen af maraviroc. For yderligere information henvises til produktresuméet for maraviroc.				
Nevirapin	200 mg hver 12. time	600 mg hver 12. time	Nevirapin	↔ ↔
Ritonavir ↔ ↔				
Samtidig administration af ritonavir og nevirapin fører ikke til klinisk relevante ændringer i hverken nevirapins eller ritonavirs farmakokinetik.				
Raltegravir	400 enkelt	100 hver 12. time	<u>Raltegravir</u>	↓ 16% ↓ 1%
Samtidig administration af ritonavir og raltegravir resulterer i en mindre reduktion i raltegravirniveauer				
Zidovudin	200 mg hver 8. time	300 mg hver 6. time	Zidovudin	↓ 25 % ND
Ritonavir kan fremkalde glukuronidation af zidovudin, hvilket medfører let nedsatte niveauer af zidovudin. Dosisændring skulle ikke være nødvendig.				
ND: Ikke fastsat (not determined).				
1. Baseret på en parallelgruppesammenligning.				

Ritonavirs virkning på samtidig administration af ikke-antiretrovirale lægemidler

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af NORVIR (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C _{max}
-------------------------------	---	----------------------	--	---

α₁-adrenerge antagonist

Alfuzosin	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af alfuzosin og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).			
-----------	--	--	--	--

Amfetaminderivater

Amfetamin	Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som et antiretroviralt stof vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge plasmakoncentrationerne af amfetamin og derivater heraf. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med antiretrovirale doser af ritonavir (se pkt. 4.4).
-----------	---

Analgetika				
Buprenorphin	16 mg hver 24. time	100 mg hver 12. time	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphin			↑ 33%	↑ 108%
Glukuronidmetaboliter			↔	↔
<p>Stigninger i buprenorphins og dens aktive metabolits plasmaniveauer førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske ændringer hos en gruppe af opioid-tolerante patienter. Tilpasning af buprenorphins eller ritonavirs dosis er derfor muligvis unødvendig, når disse doseres sammen. Når ritonavir bruges i kombination med en anden protease-hæmmer og buprenorphin, skal produktresuméet den protease-hæmmer, som administreres samtidigt, ses igennem for specifik information om dosering.</p>				
Pethidin, piroxicam, propoxyphen	<p>Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resulterer i forhøjede plasmakoncentrationer af norpethidin, piroxicam, og propoxyphen og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).</p>			
Fentanyl	<p>Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af fentanyl. Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger (inklusive respirationsdepression) anbefales, når fentanyl administreres sammen med ritonavir.</p>			
Methadon ¹	5 mg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time,	↓ 36%	↓ 38%
<p>En øget methadondosis kan være nødvendig, når methadon indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker på grund af induktion af glukuronidering. Dosisjustering bør overvejes på baggrund af patientens kliniske respons på methadonbehandlingen.</p>				
Morphin	<p>Morphinkoncentrationerne kan blive nedsat som følge af induktion af glukurodination forårsaget af samtidigt indgivet ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker.</p>			
Midler mod angina pectoris				
Ranolazin	<p>På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af ranolazin at stige. Samtidig administration med ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	<p>Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon og kinidin og er derfor kontraindiceret (se sektion 4.3).</p>			
Digoxin	0,5 mg, enkeltdosis i.v.	300 mg hver 12 time, 3 dage	↑ 86 %	ND
	0,4 mg, enkeltdosis oralt	200 mg hver 12 time, 13 dage	↑ 22 %	↔
<p>Denne interaktion kan skyldes modifikation af P-glykoprotein frembragt af digoxinudstrømning forårsaget af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. De øgede digoxinkoncentrationer, der er observeret hos patienter i behandling med ritonavir, vil muligvis mindskes med tiden, efterhånden som induktionen udvikles (se pkt. 4.4).</p>				
Midler mod astma				
Theophyllin ¹	3 mg/kg hver 8. time	500 mg hver 12. time	↓ 43 %	↓ 32 %

Øget dosering af theophyllin kan være nødvendig ved administration sammen med ritonavir på grund af induktion af CYP1A2.

Midler mod cancer og kinasehæmmere

Afatinib	20 mg, enkelt dosis 40 mg, enkelt dosis 40 mg, enkelt dosis	200 mg hver12. time/1time før 200 mg hver12. time/ samtidig administration 200 mg hver12. time/6 timer efter	↑ 48% ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39% ↑ 4% ↑ 5%
Abemaciclib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A4. Samtidig administration af abemaciclib og Norvir bør undgås. Se abemaciclibs produktresumé vedrørende anbefalinger for dosjustering, hvis samtidig administration vurderes ikke at kunne undgås. Monitorer for bivirkninger relateret til abemaciclib.			
Apalutamid	Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-inducer og dette kan føre til nedsat eksponering for ritonavir og potentielt give et fald i virologisk respons. Derudover kan serumkoncentrationen øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket medfører risiko for alvorlige bivirkninger inklusive krampeanfald.			
Ceritinib	Samtidig brug af ritonavir med apalutamid anbefales ikke. Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib sammen med Norvir. Se produktresuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for ceritinibrelaterede bivirkninger.			
Dasatinib, nilotinib, vincristin, vinblastin	Ved samtidig administration med ritonavir kan serumkoncentrationerne øges, hvilket resulterer i en potentiel øget forekomst af bivirkninger.			
Encorafenib	Serumkoncentrationen kan øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for alvorlige bivirkninger, såsom forlænget QT-interval. Samtidig administration af encorafenib og ritonavir bør undgås. Hvis fordelen vurderes at opveje risikoen, og ritonavir skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt.			
<u>Fostamatinib</u>	Samtidig administration af fostamatinib og ritonavir kan øge eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406 og medføre dosisrelaterede bivirkninger såsom levertoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger vedrørende dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser.			
Ibrutinib	Serumkoncentrationen af ibrutinib kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for toksicitet inklusiv risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og ritonavir bør undgås. Reducer ibrutinib-dosis til 140 mg, og monitorer patienten tæt for toksicitet, hvis ritonavir skal anvendes, og fordelene vurderes at opveje risikoen.			
Neratinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A4. Samtidig brug af neratinib med Norvir er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksicitet (se pkt. 4.3).			

Venetoclax	Serumkoncentrationer kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optitreringsfasen (se pkt. 4.3 og venetoclax-SmPC).			
	For patienter, der har afsluttet optitreringsfasen og har en stabil dagligt dosis venetoclax, skal venetoclax-dosis reduceres med mindst 75%, når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere (se produktresuméet for venetoclax for doseringsanvisninger).			

Antikoagulantia

Rivaroxaban	10 mg, enkelt-dosis	600 mg hver 12. time	↑ 153%	↑ 55%	Hæmning af CYP3A og P-gp medfører øget plasma-niveau og farmakodynamisk virkning af rivaroxaban, som kan medføre en øget risiko for blødning. Derfor anbefales brug af ritonavir ikke til patienter, som får rivaroxaban.
Vorapaxar	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A. Samtidig administration af vorapaxar og Norvir anbefales ikke (se pkt. 4.4 og produktresuméet for vorapaxar).				
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5 mg, enkelt-dosis	400 mg hver 12. time	↑ 9 % ↓ 33 %	↓ 9 % ↔	Induktion af CYP1A2 og CYP2C9 giver lavere koncentrationer af R-warfarin, mens der kun er registreret en lille farmakokinetisk virkning i forbindelse med S-warfarin ved samtidig administration med ritonavir. Lavere koncentrationer af R-warfarin kan medføre reduceret antikoagulation, hvorfor det anbefales at monitorere antikoagulationsparametre ved samtidig administration af warfarin og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker.

Antiepileptika/antikonvulsiva

Carbamazepin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af carbamazepin. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når carbamazepin indgives sammen med ritonavir				
Divalproex, lamotrigin, phenytoin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof fremkalder oxidation via CYP2C9 og glukuronidation og forventes som følge heraf at sænke plasmakoncentrationerne af antikonvulsiva. Nøje overvågning af serum niveau og terapeutiske virkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir. Phenytoin kan sænke plasmakoncentrationen af ritonavir.				

Antidepressiva

Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som et antiretroviralt stof vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge koncentrationerne af imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med antiretrovirale doser af ritonavir (se pkt. 4.4).				
Desipramin	100 mg, enkelt-dosis, oral	500 mg hver 12. time	↑ 145 %	↑ 22 %	AUC og Cmax af 2-hydroxymetabolitten blev nedsat med henholdsvis 15 og 67 %. Det anbefales at nedsætte dosis af desipramin, når det indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof.

Trazodon	50 mg, enkelt dosis	200 mg hver 12. time	↑ 2,4 gange	↑ 34 %
En øget forekomst af trazodon-relaterede bivirkninger er registreret ved administration sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. Hvis trazodon anvendes samtidig med ritonavir, bør kombinationen gives med forsigtighed, således at behandling med trazodon initieres med laveste dosis og med overvågning af klinisk respons og tolerabilitet.				

Midler mod urinsyreigt

Colchicin	Koncentrationen af colchicin forventes at stige ved administration sammen med ritonavir. Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet colchicin og ritonavir (CYP3A4- og P-gp-hæmning) hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4). Se produktresuméet for colchicin.			
-----------	--	--	--	--

Antihistaminer

Astemizol, terfenadin	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resulterer i forhøjet plasmakoncentration af astemizol og terfenadin og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir kan ændre P-glykoprotein fremkaldt fexofenadin efflux, når det doseres som antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationen af fexofenadin. Den forhøjede fexofenadinkoncentration vil muligvis mindskes med tiden, efterhånden som der fremkaldes induktion.			
Loratadin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationen af loratidin. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når loratidin indgives sammen med ritonavir.			

Midler mod infektion

Fusidinsyre	Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resulterer i forhøjet plasmakoncentration af både fusidinsyre og af ritonavir og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).			
Rifabutin ¹	150 mg dagligt	500 mg hver 12. time	↑ 4 gange	↑ 2,5 gange
25-O-desacetyl-rifabutin metabolit			↑ 38 gange	↑ 16 gange
På grund af den store stigning i AUC for rifabutin er samtidig anvendelse af rifabutin og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof kontraindiceret (se pkt. 4.3). En nedsættelse af dosis af rifabutin til 150 mg 3 gange pr. uge kan være indiceret for udvalgte proteasehæmmere, når disse indgives sammen med ritonavir som en farmakokinetisk forstærker. Produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer bør konsulteres med hensyn til konkrete anbefalinger. Den officielle vejledning vedrørende den hensigtsmæssige behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter bør tages i betragtning.				
Rifampicin	Selvom rifampicin kan inducerer ritonavirs metabolisme, tyder begrænsede data på, at når høje doser af ritonavir (600 mg to gange dagligt) administreres samtidigt med rifampicin, er rifampicins øgede inducerende effekt (ved siden af ritonavirs egen) lille og ikke har nogen klinisk relevant effekt på ritonavir-niveauer i højdosis ritonavir-behandling. Ritonavirs effekt på rifampicin kendes ikke.			

Voriconazol	200 mg hver 12 time	400 mg hver 12 time	↓ 82%	↓ 66%
	200 mg hver 12 time	100 mg hver 12 time	↓ 39%	↓ 24%
	Samtidig anvendelse af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof og voriconazol er kontraindiceret på grund af reduktion af voriconazol koncentrationen (se pkt. 4.3). Samtidig anvendelse af voriconazol og ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker bør undgås, medmindre en vurdering af benefit/risk-forholdet for patienten berettiger brugen af voriconazol.			
Atovaquon	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof fremkalder glukuronidation og forventes som følge heraf at nedsætte plasmakoncentrationerne af atovaquon. Nøje overvågning af serumniveauerne eller de terapeutiske virkninger anbefales, når atovaquon indgives sammen med ritonavir.			
Bedaquilin	Der er ingen tilgængelige interaktionsstudier alene med ritonavir. I et interaktionsstudie med enkelt-dosis bedaquilin og fler-dosis lopinavir/ritonavir blev AUC for bedaquilin øget med 22%. Stigningen skyldes sandsynligvis ritonavir, og en mere udtalt effekt kan observeres under langvarig samtidig administration. Samtidig administration bør undgås på grund af risikoen for bedaquilinrelaterede bivirkninger. Hvis fordelene opvejer risikoen, skal samtidig administration af bedaquilin med ritonavir foretages med forsigtighed. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.4 og produktresuméet for bedaquilin).			
Clarithromycin	500 mg hver 12. time,	200 mg hver 8. time	↑ 77%	↑ 31%
14-OH-clarithromycin metabolit			↓ 100%	↓ 99%
	På grund af clarithromycins store terapeutiske område bør det ikke være nødvendigt at foretage nogen nedsættelse af dosis for patienter med normal nyrefunktion. Højere doser af clarithromycin end 1 g pr. dag bør ikke indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. For patienter med nedsat nyrefunktion bør en dosisnedsættelse overvejes: til patienter med en kreatininclearance på 30 til 60 ml/min. bør dosis reduceres med 50 %, til patienter med en kreatininclearance under 30 ml/min. bør dosis reduceres med 75 %.			
Delamanid	Der er ingen tilgængelige interaktionsstudier med ritonavir alene. I et interaktionsstudie med raske forsøgspersoner var eksponeringen af delamanidmetabolitten DM-6705 øget med 30 %, når delamanid 100 mg to gange dagligt blev administreret sammen med lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt i 14 dage. Hvis samtidig administration af delamanid og ritonavir er nødvendigt, anbefales meget hyppig EKG-monitorering i hele behandlingsperioden med delamanid, da DM-6705 er forbundet med risiko for forlænget QTc (se pkt. 4.4 og produktresuméet for delamanid).			
Erythromycin, itraconazol	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af erythromycin og itraconazol. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når erythromycin eller itraconazol indgives sammen med ritonavir.			
Ketoconazol	200 mg dagligt	500 mg hver 12. time	↑ 3,4 gange	↑ 55 %
	Ritonavir hæmmer den CYP3A-medierede metabolisering af ketoconazol. På grund af en øget forekomst af gastrointestinale og hepatiske bivirkninger bør det overvejes at reducere dosis af ketoconazol, når det indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker.			

Sulfamethoxazol+Trimethoprim ²	800/160 mg, enkelt dosis	500 mg hver 12. time	↓ 20% / ↑ 20% ↔
Dosisændring af sulfamethoxazol/trimethoprim under samtidig behandling med ritonavir skulle ikke være nødvendig.			

Antipsykotika

Clozapin, pimozid	Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af clozapin eller pimozid og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).		
Haloperidol, risperidon, thioridazin	Det er sandsynligt, at Ritonavir doseret som antiretroviralt stof hæmmer CYP2D6 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af haloperidol, risperidon og thioridazin. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir i antiretrovirale doser.		
Lurasidon	På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lurasidon at stige. Samtidig administration med lurasidon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).		
Quetiapin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationen af quetiapin at stige. Samtidig administration af Norvir og quetiapin er kontraindiceret, idet quetiapin-relateret toksicitet kan øges (se pkt. 4.3).		

Beta₂-agonister (langtidsvirkende)

Salmeterol	Ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes en udtalt stigning i plasmakoncentrationerne af salmeterol. Samtidig brug anbefales derfor ikke.		
------------	---	--	--

Calciumantagonister

Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af calciumantagonister. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir.		
---------------------------------	--	--	--

Endotelin-antagonister

Bosentan	Samtidig administration af bosentan og ritonavir kan øge bosentans maksimum steady state koncentration (C _{max}) og arealet under kurven (AUC).		
Riociguat	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Samtidig administration af riociguat og Norvir anbefales ikke (se pkt.4.4 og produktresuméet for riociguat).		

Sekalederivater

Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af ergotaminderivater og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).		
--	---	--	--

Peristaltikfremmende midler

Cisaprid

Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af cisaprid og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3).

HCV, Direkte virkende antivirale midler

Glecaprevir/pibrentasvir

Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B.

Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir og Norvir anbefales ikke på grund af øget risiko for ALT-stigninger forbundet med øget eksponering for glecaprevir.

HCV-proteasehæmmer

Simeprevir

200 mg en gang dagligt 100 mg hver 12. time ↑ 7,2 gange ↑ 4,7 gange

Ritonavir øger plasmakoncentrationen af simeprevir som resultat af CYP3A4-hæmning. Samtidig administration af ritonavir og simeprevir anbefales ikke.

Statiner (HMG-CoA-reduktasehæmmere)

Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin

HMG-CoA -reduktasehæmmere, som i høj grad er afhængige af CYP3A-metabolisme, f.eks. lovastatin og simvastatin, forventes at få markant øgede plasmakoncentrationer ved samtidig administration af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. Da øgede koncentrationer af lovastatin og simvastatin kan prædisponere patienter for myopati, herunder rhabdomyolyse, er kombinationen af disse lægemidler med ritonavir **kontraindiceret** (se pkt. 4.3). Atorvastatin er mindre afhængig af CYP3A med hensyn til metabolisme. Elimination af rosuvastatin er ikke afhængig af CYP3A. Der er imidlertid rapporteret om en stigning af rosuvastatin eksponering med samtidig administration af ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ikke klarlagt, men kan være resultatet af transporter hæmning. Når atorvastatin anvendes sammen med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof, bør der gives de lavest mulige doser af atorvastatin eller rosuvastatin. Pravastatins og fluvastatins metabolisme er ikke afhængig af CYP3A, og interaktioner med ritonavir forventes ikke. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin.

Hormonale kontrceptiva

Ethinylestradiol

50 µg, enkeltdosis 500 mg hver 12. time ↓ 40 % ↓ 32 %

På grund af nedsættelse af ethinylestradiolkoncentrationerne bør barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonceptionsmidler overvejes ved samtidig anvendelse af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. Ritonavir vil sandsynligvis ændre den uterine blødningsprofil og nedsætte virkningen af antikonceptionsmidler, som indeholder estradiol (se pkt. 4.4).

Immunsuppressiva

Ciclosporin, tacrolimus, everolimus

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af ciclosporin, tacrolimus eller everolimus. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir.

Lipidmodificerende stoffer

Lomitapid	CYP3A4-hæmmere øger lomitapids eksponering - for stærke hæmmere øges eksponeringen cirka 27 gange. På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lomitapid at stige. Samtidig brug af Norvir med lomitapid er kontraindiceret (se produktresuméet for lomitapid) (se pkt.4.3).			
-----------	--	--	--	--

Phosphodiesterase-(PDE5)-hæmmere

Avanafil	50 mg enkeldosis	600 mg hver 12. time	↑ 13 gange	↑ 2,4 gange	Samtidig brug af avanafil og ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Sildenafil	100 mg, enkeldosis	500 mg hver 12. time	↑ 11 gange	↑ 4 gange	Samtidig brug af sildenafil til behandling af erektil dysfunktion og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker bør ske med forsigtighed, og sildenafildoser bør aldrig overstige 25 mg i en 48-timers periode (se også pkt. 4.4). Samtidig brug af sildenafil og ritonavir er kontraindiceret til patienter med pulmonal hypertension (se punkt 4.3).
Tadalafil	20 mg, enkeldosis	200 mg hver 12. time	↑ 124 %	↔	Samtidig anvendelse af tadalafil til behandling af erektil dysfunktion og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker bør ske med forsigtighed i reducerede doser på højst 10 mg tadalafil i intervaller af 72 timer med øget overvågning for bivirkninger (se pkt. 4.4). Hvis tadalafil bruges samtidig med ritonavir til patienter med pulmonal hypertension: Se produktresuméet for tadalafil.
Vardenafil	5 mg, enkeldosis	600 mg hver 12. time	↑ 49 gange	↑ 13 gange	Samtidig brug af vardenafil og ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Sedativa/hypnotika

Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral og parenteral midazolam	Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam og midazolam og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3). Midazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Samtidig administration af Norvir kan forårsage en stor stigning i koncentrationen af dette benzodiazepin. Der er ikke udført interaktionsstudier med samtidig administration af Norvir med benzodiazepiner. Baseret på data fra andre CYP3A4-hæmmere forventes plasmakoncentrationerne af midazolam at være signifikant højere, når midazolam gives oralt. Norvir bør derfor ikke administreres samtidig med oralt administreret midazolam (se pkt 4.3), hvorimod der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Norvir og parenteral midazolam. Data fra samtidig anvendelse af parenteral midazolam med andre protease-hæmmere tyder på en mulig stigning på 3 – 4 gange i plasmaniveauerne for midazolam. Hvis Norvir administreres samtidig med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling (ICU) eller under lignende forhold, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam.				
Triazolam	0,125 mg, enkeldosis	200 mg, 4 doser	↑ > 20 gange	↑ 87 %	

Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resulterer i forhøjede plasmakoncentrationer af triazolam og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3).

Pethidin	50 mg enkelt dosis oral	500 mg hver 12. time	↓ 62%	↓ 59%
Norpethidin metabolit			↑ 47%	↑ 87%

Anvendelsen af pethidin sammen med ritonavir er kontraindiceret på grund af de øgede koncentrationer af metabolitten, norpethidin, som både har smertestillende og centralstimulerende virkning. Forhøjede norpethidinkoncentrationer kan øge risikoen for virkninger på centralnervesystemet (f.eks. krampeanfald), se pkt. 4.3.

Alprazolam	1, enkelt dosis	200 mg hver 12. time, 2 dage	↑ 2.5 gange	↔
		500 mg hver 12. time, 10 dage	↓ 12%	↓ 16%

Metabolismen af alprazolam blev hæmmet efter introduction af ritonavir. Efter anvendelse af ritonavir i 10 dage, blev der ikke set nogen hæmmende effekt på ritonavir. Der er grund til forsigtighed i de første mange dage, når alprazolam indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker, inden induktion af alprazolammetabolismen er indtruffet.

Buspiron
Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af buspiron. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når buspiron indgives sammen med ritonavir.

Sovemidler

Zolpidem	5 mg	200 mg, 4 doser	↑ 28 %	↑ 22 %
----------	------	-----------------	--------	--------

Zolpidem og ritonavir kan indgives samtidigt under nøje overvågning med hensyn til forstærkede sedative virkninger.

Rygeophør

Bupropion	150 mg	100 mg hver 12. time	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600 mg hver 12. time	↓ 66%	↓ 62%

Bupropion metaboliseres hovedsagelig af CYP2B6. Samtidig administration af bupropion med gentagne doser af ritonavir forventes at formindske bupropion-niveauer. Disse effekter menes at repræsentere induktion af bupropion metabolisme. Den anbefalede dosis af bupropion skal imidlertid ikke overskrides, fordi ritonavir også er vist at hæmme CYP2B6 in vitro. I modsætning til lang tids administration af ritonavir, var der ingen signifikant interaktion med bupropion efter kort tids administration af lave doser af ritonavir (200 mg to gange dagligt i 2 dage), hvilket tyder på reduktion af bupropion koncentrationer kan begynde adskillige dage efter initiering af samtidig administration af ritonavir.

Steroider

Inhalations-, injektions- eller intranasal fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (i ovennævnte studie blev der registreret fald i plasmakortisolniveauer på 86 %), er rapporteret hos patienter, der får ritonavir og inhaleret eller intranasal fluticasonpropionat; lignende virkninger kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via CYP3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Samtidig administration af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker og disse glukokortikoider anbefales derfor ikke,
---	---

	medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Endvidere kan det i tilfælde af behandlingsophør med glukokortikoider være nødvendigt, at nedtrapning sker gradvist over en længere periode.
Dexamethason	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af dexamethason. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når dexamethason indgives sammen med ritonavir.
Prednisolon	20 mg 200 mg hver 12. time ↑ 28% ↑ 9% Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når prednisolon indgives sammen med ritonavir. AUC for metaboliten prednisolon steg med 37 og 28 % efter henholdsvis 4 og 14 dage med ritonavir.
Thyroideahormoner	
Levothyroxin	Der er rapporteret postmarketing tilfælde, som indikerer en mulig interaktion mellem levothyroxin og produkter, der indeholder ritonavir. Thyroidea-stimulerende hormon (TSH) skal som minimum monitoreres hos patienter i behandling med levothyroxin den første måned efter start og/eller afslutning på ritonavir-behandling.
	ND: Ikke fastsat 1. Baseret på en parallelgruppesammenligning. 2. Sulfamethoxazol blev indgivet sammen med trimethoprim.

Der er rapporteret hjertetilfælde og neurologiske bivirkninger i forbindelse med samtidig administration af ritonavir og disopyramid, mexiletin eller nefazodon. Muligheden for lægemiddelinteraktion kan ikke udelukkes.

Ud over de ovenfor anførte interaktioner bør der, da ritonavir i høj grad er proteinbundet, tages højde for en mulig øget terapeutisk virkning og toksisk virkning på grund af ændret proteinbinding af samtidigt indgivne lægemidler.

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Vigtige oplysninger vedrørende lægemiddelinteraktioner, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, kan også findes i produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer.

Protonpumpe-hæmmere og H₂-receptor-antagonister

Protonpumpe-hæmmere og H₂-receptor-antagonister (f.eks. omeprazol eller ranitidin) kan nedsætte koncentrationen af protease-hæmmere, som administreres samtidig. For særlig information vedrørende virkningen af samtidig administration af syrehæmmende midler, se produktresuméet for protease-hæmmeren, som administreres samtidig. Baseret på interaktionsstudier med ritonavir boostet protease-hæmmere (lopinavir/ritonavir, atazanavir) ændrer samtidig administration af omeprazol eller ranitidin ikke signifikant ritonavirs effekt som farmakokinetisk forstærker, selv om der er en mindre ændring af eksponering (omkring 6 - 18%).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Et stort antal (6100 levende fødsler) af gravide kvinder har været eksponeret for ritonavir under graviditet; af disse har 2800 levende fødsler har været eksponeret i første trimester. Disse data refererer overvejende til eksponering, hvor ritonavir blev anvendt i kombinationsbehandling og ikke i terapeutiske ritonavir doser men i lavere doser som farmakokinetisk forstærker af andre PI-er. Disse

data indikerer ingen øget forekomst af medfødte defekter sammenlignet med forekomsten fundet i populationsbaserede overvågningssystemer af fødselsdefekter. Dyredata har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Norvir kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.

Ritonavir giver alvorlige interaktioner med orale kontraktiva (OK-er). Derfor bør der anvendes en alternativ, effektiv og sikker kontractionsmetode under behandling.

Amning

Begrænsede offentligtgjorte data rapporterer, at ritonavir er til stede i modermælk.

Der er ingen oplysninger om virkningerne af ritonavir på det spædbarn, som ammes, eller virkningen af lægemidlet på mælkeproduktion. På grund af muligheden for (1) hiv-transmission (hos hiv-negative spædbørn), (2) udvikling af viral resistens (hos hiv-positive spædbørn) og (3) alvorlige bivirkninger hos et spædbarn, som ammes, anbefales det, at kvinder, som lever med hiv, undlader at amme deres spædbørn, hvis de får Norvir.

Fertilitet

Der foreligger ingen humandata om ritonavirs indvirkning på fertilitet. Dyrestudier indikerer ikke, at ritonavir har skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført studier af påvirkning af evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Svimmelhed er en kendt bivirkning, som der skal tages hensyn til, når man kører bil eller anvender maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Bivirkninger i forbindelse med anvendelse af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker afhænger af den konkrete samtidigt indgivne proteasehæmmer. For oplysninger om bivirkninger henvises til produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer.

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof

Bivirkninger hos voksne patienter fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, som har fået ritonavir alene eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, er gastrointestinale (inklusive diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter (øvre og nedre)), neurologiske forstyrrelser (inklusive paræstesi og oral paræstesi) samt træthed/asteni.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger af moderat til svær grad med en mulig eller sandsynlig relation til ritonavir er blevet rapporteret. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger, der er registreret med ikke kendt hyppighed, blev identificeret i forbindelse med postmarketing overvågning.

Bivirkninger i kliniske studier og postmarketing hos voksne patienter		
Systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkning
Blod- og lymfesystem	Almindelig	Nedsat antal leukocytter, nedsat hæmoglobin, nedsat antal neutrofile celler, forhøjet antal eosinofile celler, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Forhøjet antal neutrofile celler
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed inklusive urticaria og ansigtsødem
	Sjælden	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, urica, ødem og perifert ødem, dehydrering (ofte forbundet med gastrointestinale symptomer).
	Ikke almindelig	Diabetes mellitus
	Sjælden	Hyperglykæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Dysgeusi, oral og perifer paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati
	Almindelig	Søvnløshed, angst, konfusion, opmærksomhedsforstyrrelser, synkope, krampeanfald
Øjne	Almindelig	Sløret syn
Hjerte	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, hypotension inklusive ortostatisk hypotension, perifer kuldefølelse
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Faryngitis, orofaryngeal smerte, hoste
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalmerter (øvre og nedre), kvalme, diarré (inklusive svær med elektrolytforstyrrelser), opkastning, dyspepsi
	Almindelig	Anoreksi, flatulens, mundsår, gastrointestinal blødning, gastroøsofageal reflukssygdom, pankreatit
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatitis (inklusive øget AST, ALT, GGT), øget bilirubin i blodet (inklusive gulsot)

Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Pruritus, udslæt (inklusive erytematøst og makulopapuløst)
	Almindelig	Akne
	Sjælden	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi og rygsmerter
	Almindelig	Myosit, rabdomyolyse, myalgi, myopati/forhøjet kreatinase
Nyre og urinveje	Almindelig	Øget vandladning, nedsat nyrefunktion (f.eks. oliguri, forhøjet kreatinin)
	Ikke almindelig	Akut nyresvigt
	Ikke kendt	Nephrolithiasis
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Udmattelse inklusive asteni, flushing, varmfølelse
	Almindelig	Feber, væggtab
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet amylase, nedsat fri og total-thyroxin
	Ikke almindelig	Forhøjet glucose, forhøjet magnesium, forhøjet alkalisk fosfatase

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Stigning i hepatiske aminotransferaser udover 5 gange den øvre normalgrænse, klinisk hepatitis og gulsot er set hos patienter som fik Norvir alene eller i kombination med andre retrovirale medikamenter.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis). Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Der er observeret tilfælde af pankreatit hos patienter i behandling med ritonavir, inkluderende de patienter, som udviklede hypertriglyceridæmi. I nogle tilfælde er der observeret letale forløb. Patienter med avanceret hiv-sygdom kan have en risiko for forhøjede triglycerid værdier og pankreatit (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretroviral lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for Norvir hos børn på 2 år og ældre, svarer til den, der ses hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er begrænsede erfaringer med overdosering af ritonavir. I et klinisk studie tog en patient ritonavir i en dosis på 1500 mg/dag i to dage og meldte om paræstesi, der svandt efter at dosis blev sat ned. Et tilfælde af nyresvigt med eosinofili er rapporteret.

De tegn på toksicitet, der blev observeret hos dyr (mus og rotter), omfattede nedsat aktivitet, ataksi, dyspnø og tremor.

Behandling

Der er ingen specifik modgift mod en overdosis af ritonavir. Behandling af overdosering med ritonavir bør bestå i generelle forholdsregler såsom overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. På grund af opløselighedsegenskaberne og muligheden for transintestinal elimination foreslås det at behandling i forbindelse med overdosering bør omfatte maveudskyldning og administration af aktivt kul. Da ritonavir i udstrakt grad omsættes i leveren og er stærkt proteinbundet, vil dialyse ikke i væsentligt omfang kunne bidrage til udskillelse af stoffet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk anvendelse, proteasehæmmere. ATC kode: J05A E03.

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Farmakokinetisk forstærkning via ritonavir er baseret på ritonavirs stærkt hæmmende virkning på CYP3A-medieret metabolisme. Graden af den forstærkende virkning er relateret til den metaboliske pathway for den samtidigt indgivne proteasehæmmer og dennes indvirkning på ritonavirs metabolisme. Maksimal hæmning af den samtidigt indgivne proteasehæmmers metabolisme opnås generelt med doser af ritonavir på mellem 100 mg dagligt og 200 mg to gange dagligt og afhænger af den samtidigt indgivne proteasehæmmer. For yderligere oplysninger om ritonavirs virkning på metabolismen af den samtidigt indgivne proteasehæmmer henvises til pkt. 4.5 samt til produktresuméet for den konkrete samtidigt indgivne proteasehæmmer.

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof

Ritonavir er et oralt aktivt, peptidomimetisk stof, der hæmmer hiv-1 og hiv-2 aspartyl protease. Denne hæmning af hiv-proteasen bevirker at enzymet bliver ude af stand til at danne *gag-pol* polyprotein-precursor hvorved der dannes hiv-partikler med umoden morfologi, der er ude af stand til at starte en ny omgang infektion. Ritonavir har selektiv affinitet for hiv-protease og virker kun i ringe udstrækning hæmmende på humane aspartyl proteaser.

Ritonavir var den første proteasehæmmer (godkendt i 1996), hvis virkning blev påvist i et studie med kliniske effektmål. På grund af ritonavirs egenskaber med hensyn til at hæmme metabolisme er det

imidlertid brugen af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker af andre proteasehæmmere, der er dominerende i klinisk praksis (se pkt. 4.2).

Effekt på elektrokardiogram

QTcF-intervallet blev evalueret i et randomiseret, placebo og aktiv (moxifloxacin 400 mg en gang dagligt) kontrolleret overkrydsnings-studie hos 45 raske voksne, med 10 målinger over 12 timer på dag 3. De maksimale gennemsnitlige (95% øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF fra placebo var 5,5 (7,6) for 400 mg ritonavir to gange dagligt. Eksponering af ritonavir dag 3 var tilnærmelsesvis 1,5 gange højere end den, som blev set med dosen 600 mg to gange dagligt ved steady state. Ingen individer oplevede en øgning i QTcF på ≥ 60 msec fra baseline eller et QTcF-interval, som oversteg den potentielt kliniske relevante grænse på 500 msec.

På dag 3 blev også set beskeden forlængelse af PR-intervallet hos individer, som fik ritonavir i det samme studie. De gennemsnitlige ændringer i PR-interval fra baseline strækker sig fra 11,0 til 24,0 msec i et interval på 12 timer efter dosen. Det maksimale PR-interval var 252 msec, og der blev ikke observeret nogen anden eller tredje grads hjerte-blokade (se punkt 4.4).

Resistens

Ritonavir-resistente isolater af hiv-1 er blevet selekteret *in vitro* og isoleret fra patienter i behandling med terapeutiske doser af ritonavir.

Reduktion af ritonavirs antiretrovirale aktivitet er primært knyttet til proteasemutationerne V82A/F/T/S og I84V. Akkumulation af andre mutationer i proteasegenet (bl.a. ved positionerne 20, 33, 36, 46, 54, 71 og 90) kan også bidrage til resistens over for ritonavir. Som udgangspunkt, akkumuleres mutationer associeret med resistens over for ritonavir og muligheden for at vælge andre proteasehæmmere falder på grund af krydsresistens. Produktresuméet for andre proteasehæmmere eller andre officielle opdateringer bør konsulteres med hensyn til konkrete oplysninger vedrørende proteasemutationer associeret med nedsat respons på disse stoffer.

Kliniske farmakodynamiske data

Ritonavirs virkning (alene eller sammen med andre antiretrovirale stoffer) på biologiske markører på sygdomsaktivitet, f.eks. CD4 celletælling og viralt RNA, blev vurderet i flere studier, hvori der indgik hiv-1 smittede patienter. Følgende studier er de vigtigste:

Voksne

Et kontrolleret studie afsluttet i 1996 med ritonavir som supplerende behandling hos hiv-1 patienter efter intensiv forudgående behandling med nukleoside analoger og CD4 celletal ≤ 100 celler/ μ l viste et fald i dødeligheden og AIDS definerende begivenheder. Den gennemsnitlige ændring fra basis i løbet af 16 uger for hiv-RNA-niveauerne var $-0,79 \log_{10}$ (maksimalt gennemsnitlige fald: $1,29 \log_{10}$) i ritonavirgruppen sammenlignet med $-0,01 \log_{10}$ i kontrolgruppen. De oftest anvendte nukleosider i dette studie var zidovudin, stavudin, didanosin og zalcitabin.

I et studie afsluttet i 1996 med patienter med mindre fremskredet hiv-1 (CD4 200-500 celler/ μ l) uden forudgående antiretroviral behandling, medførte ritonavir sammen med zidovudin eller alene nedsat viralbelastning i plasma og forøget CD4 tal. Gennemsnitsændringen fra basis i løbet af 48 uger for hiv-RNA var $-0,88 \log_{10}$ for ritonavirgruppen i forhold til $-0,66 \log_{10}$ for den gruppe, der fik ritonavir+zidovudin og sammenlignet med $-0,42 \log_{10}$ for zidovudingruppen.

Fortsat administration af ritonavir bør vurderes med undersøgelse for virusbelastning på grund af muligheden for udvikling af resistens, som beskrevet i 4.1 Indikationer.

Pædiatrisk anvendelse

I et åbent studie afsluttet i 1998 med hiv-smittede, klinisk stabile børn ses en signifikant forskel ($p=0,03$) i de påviselige RNA-niveauer efter en 48 ugers triple-behandling (ritonavir + zidovudine + lamivudine).

I et studie afsluttet i 2003 fik 50 hiv-1-inficerede børn i alderen 4 uger til 2 år, der ikke tidligere havde fået proteasehæmmer og lamivudin, 350 eller 450 mg/m² ritonavir hver 12. time sammen med 160 mg/m² zidovudin hver 8. time og 4 mg/kg lamivudin hver 12. time. I intent-to-treat analyser opnåede 72 % og 36 % af patienterne reduktion i plasma hiv-1 RNA på ≤ 400 kopier/ml i henholdsvis uge 16 og 104. Der var stort set samme respons for begge dosisregimer og på tværs af patientaldre.

I et studie afsluttet i 2000 fik 76 hiv-1 inficerede børn i alderen fra 6 måneder til 12 år, som var proteasehæmmer-naive og naive overfor lamivudin og/eller stavudin, ritonavir 350 eller 450 mg/m² hver 12. time indgivet sammen med lamivudin og stavudin. I intention-to-treat opnåede henholdsvis 50% og 57% af patienterne i dosisgrupperne 350 og 450 mg/m² reduktion i plasma-hiv-1 RNA til ≤ 400 kopier/ml ved uge 48.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Der findes ingen parenteral formulering af ritonavir, og derfor er omfanget af absorption og den absolutte biotilgængelighed ikke målt. Ritonavirs farmakokinetik ved flergangsdosering er blevet undersøgt i ikke-fastende hiv-positive voksne frivillige forsøgspersoner. Ved flergangsdosering er ritonavir-akkumuleringen en smule mindre end forventet ud fra en enkelt dosis på grund af en tids- og dosisafhængig øgning i den tilsyneladende clearance (Cl/F). De laveste koncentrationer af ritonavir falder med tiden, muligvis på grund af enzyminduktion, men syntes at stabilisere sig efter 2 uger. Tiden til maksimumkoncentration (T_{max}) forblev konstant på hen ved 4 timer ved øget dosering. Nyreclearance udgjorde i gennemsnit mindre end 0,1 l/t og var relativt konstant i doseringsintervallet.

I nedenstående tabel vises de farmakokinetiske parametre, der er observeret med forskellige doseringsregimer med ritonavir alene.

	Doseringsregime med ritonavir				
	100 mg én gang dagligt	100 mg to gange dagligt ¹	200 mg én gang dagligt	200 mg to gange dagligt	600 mg to gange dagligt
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC_{12} eller AUC_{24} (µg•t/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (t)	~5	~5	~4	~8	~3 til 5
Cl/F (l/t)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Værdier udtrykt som geometriske middelværdier. Bemærk: ritonavir blev doseret efter et måltid for alle anførte regimer.

Virkning af føde på oral absorption

Administration en enkelt dosis 100 mg ritonavir pulver til oral suspension med et moderat fedtrigt måltid (617 kcal, 29% kalorier fra fedt) var forbudnet med et gennemsnitlig fald på henholdsvis 23 og 39% i ritonavir AUC_{inf} og C_{max} , sammenlignet med en fastende tilstand. Administration med et meget fedtrigt måltid (917 kcal, 60% kalorier fra fedt) var forbundet med et gennemsnitlig fald på henholdsvis 32 og 49% i ritonavirs AUC_{inf} og C_{max} , forbundet med en fastende tilstand.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen af ritonavir (V_B/F) er ca. 20-40 l efter en enkelt 600 mg dosis. Ritonavirs binding til humane plasmaproteiner er ca. 98-99% og er konstant inden for

koncentrationsområdet 1,0 – 100 µg/ml. Ritonavir binder til både humant surt alfa 1-glykoprotein (AAG) og humant serumalbumin (HSA) med sammenlignelig affinitet.

Vævsdistributionsstudier med ¹⁴C-mærket ritonavir i rotter har vist, at lever, binyrer, pankreas, nyrer og thyreoidea indeholdt den højeste koncentration af ritonavir. Et forhold mellem væv og plasma på ca. 1 målt i rotters lymfekirtler viser, at ritonavir fordeler sig i lymfevæv. Ritonavir trænger minimalt igennem til hjernen.

Biotransformation

Det er konstateret, at ritonavir i stor udstrækning metaboliseres af det hepatiske cytokrom P450-system, især af isoenzym CYP3A-familien og i mindre udstrækning af CYP2D6-isoformen. Dyrestudier samt *in vitro*-studie med humane hepatiske mikrosomer har vist, at ritonavir hovedsagelig metaboliseres oxidativt. Der er identificeret fire metabolitter af ritonavir hos mennesker. Isopropylthiazol oxidationsmetabolitten (M-2) er den vigtigste metabolit og har en antiviral aktivitet, der ligner moderstoffets. Men AUC for M-2 metabolitten var ca. 3 % af moderstoffets AUC.

Lave doser af ritonavir har vist sig at have betydelig virkning på andre proteasehæmmers farmakokinetik (og andre produkter metaboliseret via CYP3A4), og andre proteasehæmmere kan påvirke ritonavirs farmakokinetik (se pkt. 4.5).

Elimination

Humane studier med radiomærket ritonavir har vist, at udskillelsen af ritonavir hovedsagelig sker via lever-/galdesystemet; ca. 86 % af radiomærkningen blev genfundet i fæces, hvoraf en del anses for at være uabsorberet ritonavir. I disse studier fandtes udskillelse via nyrerne ikke at være en vigtig vej til udskillelse af ritonavir. Dette var i overensstemmelse med observationerne i dyrestudier.

Særlige populationer

Der blev ikke konstateret nogen klinisk betydningsfuld forskel i AUC eller C_{max} mellem mænd og kvinder. Ritonavirs farmakokinetiske parametre var ikke statistisk signifikant associeret med legemsvægt eller fedtfri kropsmasse. Ritonavir plasma-eksponering hos patienter på 50 – 70 år doseret med 100 mg i kombination med lopinavir eller i højere doser ved fravær af andre protease-hæmmere, er sammenlignelig med, hvad der observeres hos yngre voksne.

Patienter med nedsat leverfunktion

Efter gentagen dosering af ritonavir til raske frivillige forsøgspersoner (500 mg to gange dagligt) og forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B, 400 mg to gange dagligt) var eksponeringen af ritonavir efter normalisering af dosis ikke signifikant forskellig for de to grupper.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ritonavirs farmakokinetiske parametre er ikke undersøgt hos patienter med svækket nyrefunktion. Eftersom nyreclearance af ritonavir er minimal, forventes der imidlertid ingen ændringer i kroppens samlede clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatriske patienter

Ritonavirs steady-state farmakokinetiske parametre er blevet undersøgt hos hiv-inficerede børn over 2 år, som fik doser fra 250 mg/m² to gange dagligt til 400 mg/m² to gange dagligt. De opnåede koncentrationer af ritonavir efter 350 til 400 mg/m² to gange dagligt hos pædiatriske patienter var sammenlignelige med de koncentrationer, der blev opnået hos voksne, som fik 600 mg (ca. 330 mg/m²) to gange dagligt. På tværs af dosisgrupper var oral clearance (CL/F/m²) af ritonavir ca. 1,5 til 1,7 gange hurtigere hos pædiatriske patienter over 2 år end hos voksne forsøgspersoner.

Ritonavirs steady-state farmakokinetiske parametre blev undersøgt hos hiv-inficerede børn under 2 år, som fik doser fra 350 til 450 mg/m² to gange dagligt. De opnåede koncentrationer af ritonavir i dette studie var meget variable og noget lavere end de koncentrationer, der blev opnået hos voksne, som fik 600 mg (ca. 330 mg/m²) to gange dagligt. På tværs af dosisgrupper var oral clearance (CL/F/m²) af

ritonavir falder med alder med middelværdier på 9,0 l/t/m² hos børn på under 3 måneder, 7,8 l/t/m² hos børn på mellem 3 og 6 måneder og 4,4 l/t/m² hos børn på mellem 6 og 24 måneder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsundersøgelser med gentagen administration i dyr har påvist de vigtigste målorganer som værende lever, nethinde, thyreoidea og nyrer. Leverforandringer omfattede hepatocellulære, biliære og fagocyterende elementer og ledsagedes af en stigning i leverenzymet. Hyperplasi af nethindens pigmentepitel og nedbrydning af nethinden er forekommet i alle de undersøgelser på gnavere, der er foretaget med ritonavir, men er ikke set i hunde. Ultrastrukturelle tegn antyder, at disse ændringer i nethinden kan være en følge af fosfolipidose. Kliniske undersøgelser viste imidlertid ingen klinisk betydningsfulde øjenforandringer hos mennesker på grund af medikamentet. Alle thyreoideaforandringer var reversible efter ophør med indtagelse af medikamentet. Kliniske undersøgelser hos mennesker har ikke påvist nogen ændring af klinisk betydning i thyreoideafunktionsundersøgelser. Nyreforandringer, herunder tubulær degeneration, kronisk inflammation og proteinuri er påvist i rotter og menes at være forårsaget af en artsspecifik, spontan sygdom. Der er desuden ikke bemærket klinisk betydningsfulde nyreforandringer i kliniske undersøgelser.

Toksisk påvirkning af rotters udvikling (fosterdødelighed, nedsat fostervægt, forsinket knogledannelse og ændringer i de indre organer, herunder forsinket testis retention) fandtes hovedsaglig ved en maternelt toksisk dosis. Toksisk påvirkning af kaniners udvikling (fosterdødelighed, fald i kuldstørrelse og nedsat fostervægt) fandtes ved en maternelt toksisk dosis.

Ritonavir er ikke fundet at være mutagent eller klastogent i en serie af *in vitro* og *in vivo* målinger, herunder Ames bakterielle tilbagemutationsmåling ved hjælp af *S. typhimurium* og *E. coli*, muselymfomtesten, musmikronukleustesten og måling af kromosomændringer i humane lymfocytter.

Langtids-karcinogenicitetsundersøgelser i mus og rotter viste et potentiale for tumorer specifik for disse dyrearter, men dette anses ikke for at være relevant for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Copovidon
Sorbitanlaurat
Silica, kolloid vandfrit

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

36 måneder.

Efter blanding med mad eller væske, som beskrevet i pkt. 4.2: Indtages indenfor 2 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyetylen/aluminium/polyethylen-tereftalat folie breve. 30 breve pr. karton. Pakket med en blandekop og to 10 ml kalibrerede orale doseringssprøjter.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Patienten eller sundhedspersonalet henvises til indlægssedlen, pkt. 3 for detaljer vedrørende tilberedning og administration af Norvir pulver til oral suspension

Administration med mad

- Hele indholdet af hvert brev skal hældes på en lille smule blød mad (f.eks. æblemos eller vanille budding). Al den blandede bløde mad skal administreres indenfor 2 timer.

Administration med væske

Hele indholdet af hvert brev skal blandes i 9,4 ml væske (vand, kakaomælk eller modermælkerstatning), hvilket giver en endelig koncentration på 10 mg pr. ml. Patienten eller sundhedspersonalet instrueres i at følge instruktionen nedenfor:

- Den orale doseringssprøjte og blande-kop skal vaskes i varmt vand og opvaskemiddel og derefter skylles og lufttørres inden første brug.
- Træk 9,4 ml væske op ved hjælp af den medfølgende orale doseringssprøjte, fjern bobler, og overfør væske til blande-koppen. Sprøjten bruges ved al afmåling, som skal være i ml.
- Hæld hele indholdet af 1 brev (100 mg) ned i blande-koppen.
- Luk låget og ryst kraftigt i mindst 90 sekunder indtil alle klumper er opløst.
- Lad væsken stå i 10 minutter for at få de fleste af boblerne til at forsvinde.
- Brug den medfølgende orale doseringssprøjte til at afmåle og administrere det foreskrevne ml volumen (se pkt. 4.2). Sørg for at fjerne boblerne inden administration af dosis.
- Når pulveret er blandet, skal den tilberedte suspension bruges indenfor 2 timer.
- Kassér al blanding som er tilbage i blande-koppen.
- Straks efter brug gøres den orale doseringssprøjte og blande-koppen ren med varmt vand og opvaskemiddel.
- Hvis doseringssprøjten bliver beskadiget eller bliver svær at bruge, skal sprøjten smides ud og en ny tages i brug.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/016/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 26. august 1996
Dato for seneste fornyelse: 27. august 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Norvir 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg ritonavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Hvid, oval, præget med med "NK" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske Indikationer

Ritonavir er indiceret sammen med andre antiretrovirale stoffer til behandling af hiv-1 -inficerede patienter (voksne og børn, der er 2 år og ældre).

4.2 Dosering og administration

Ritonavir bør ordineres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektioner.

Ritonavir filmovertrukne tabletter indgives oralt og bør indtages sammen med et måltid (se pkt. 5.2).

Norvir filmovertrukne tabletter skal synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Dosering

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Når ritonavir bruges som farmakokinetisk forstærker sammen med andre proteasehæmmere, skal det ske under hensyntagen til produktresuméet for den pågældende farmakokinetiske forstærker.

Følgende hiv-1-proteasehæmmere er godkendt til brug med ritonavir som en farmakokinetisk forstærker ved de angivne doser.

Voksne

600 mg amprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt

300 mg atazanavir en gang dagligt med 100 mg ritonavir en gang dagligt

700 mg fosamprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt

Lopinavir formuleret sammen med ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eller 800 mg/200 mg.

1.000 mg saquinavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt hos ART-erfarne patienter. Hos ART-naïve patienter påbegyndes behandlingen med saquinavir 500 mg to gange dagligt og ritonavir 100 mg to gange dagligt i de første 7 dage og derefter saquinavir 1.000 mg to gange dagligt og ritonavir 100 mg to gange dagligt.

500 mg tipranavir to gange dagligt med 200 mg ritonavir to gange dagligt.

Tipranavir med ritonavir bør ikke bruges til behandlings-naïve patienter.

Darunavir 600 mg to gange dagligt med ritonavir 100 mg to gange dagligt dagligt til patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling (ART-erfarne patienter). Darunavir 800 mg én gang dagligt med ritonavir 100 mg én gang dagligt kan bruges til visse ART-erfarne patienter. Se produktresumé for darunavir for yderligere information om én gang dagligt dosering hos ART-erfarne patienter. Darunavir 800 mg en gang dagligt med ritonavir 100 mg en gang dagligt til ART-naive patienter.

Børn og unge

Ritonavir anbefales til børn på 2 år og ældre. For yderligere dosis anbefalinger henvises til produktinformationen for andre proteasehæmmere godkendt til indgivelse sammen med ritonavir.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Da ritonavir primært metaboliseres i leveren, kan ritonavir være egnet til anvendelse med forsigtighed som en farmakokinetisk forstærker til patienter med nyreinsufficiens alt efter, hvilken proteasehæmmer det konkret gives sammen med. Eftersom nyreclearance af ritonavir er minimal, forventes der dog ikke noget fald i kroppens samlede clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion. For konkrete oplysninger om dosering til patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir.

Nedsat leverfunktion

Ritonavir bør ikke gives som en farmakokinetisk forstærker til patienter med inkompenaseret leversygdom (se pkt.4.3). Da der ikke er gennemført farmakokinetiske studier på patienter med stabil alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) uden dekomensation, bør der udvises forsigtighed, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, da forhøjede niveauer af den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir, kan forekomme. Konkrete anbefalinger vedrørende brugen af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker til patienter med nedsat leverfunktion afhænger af den proteasehæmmer, det gives sammen med. Produktresuméet for den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir, bør gennemgås med hensyn til konkrete oplysninger om dosering til denne patientgruppe.

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof

Voksne

Den anbefalede dosis af ritonavir filmovertrukne tabletter er 600 mg (6 tabletter) to gange dagligt (ialt 1200 mg pr. dag) oralt.

Gradvis dosisforøgelse af ritonavir i behandlingens begyndelse kan medvirke til at øge tolerancen. Behandling bør indledes med 300 mg (3 tabletter) to gange dagligt i en periode på 3 dage og øges gradvist med 100 mg (1 tablet) to gange dagligt op til 600 mg to gange dagligt over en periode på højst 14 dage. Patienter bør ikke gives en dosis på 300 mg to gange dagligt i mere end 3 dage.

Børn og unge (2 år og ældre)

Den anbefalede dosering af Norvir til børn er 350 mg/m² oralt to gange dagligt og bør ikke overstige 600 mg to gange dagligt. Norvir bør påbegyndes med 250 mg/m² og øges med 2 til 3 dages mellemrum med 50 mg/m² to gange dagligt (der henvises til produktresumé for Norvir 100 mg pulver til oral suspension).

Til ældre børn er det muligt at udskifte den perorale vedligeholdelsesdosis af pulver til oral suspension med tabletter.

Doseringskonvertering fra pulver til oral suspension til tabletter til børn

Dosis af pulver til oral suspension	Tablet-dosis
176 mg (17,6 ml) to gange dagligt	200 mg om morgenen og 200 mg om aftenen
262,5 mg (26,4 ml) to gange dagligt	300 mg om morgenen og 300 mg om aftenen

350 mg (35,0 ml) to gange dagligt	400 mg om morgenen og 300 mg om aftenen
438 mg (43,8 ml) to gange dagligt	500 mg om morgenen og 400 mg om aftenen
526 mg (52,6 ml) to gange dagligt	500 mg om morgenen og 500 mg om aftenen

Norvir bør ikke anvendes til børn under 2 år pga. utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og virkning.

Særlige populationer

Ældre

Farmakokinetiske data indikerer, at dosisjustering ikke er nødvendig hos ældre patienter (se pkt 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er i øjeblikket ingen specifikke data for denne patientgruppe, og der kan derfor ikke gives konkrete anbefalinger vedrørende dosering. Nyreclearance af ritonavir er minimal. Derfor forventes der ikke noget fald i kroppens samlede clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da ritonavir i høj grad er proteinbundet, er det usandsynligt, at der vil ske nogen væsentlig udskillelse af ritonavir gennem hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Nedsat leverfunktion

Ritonavir metaboliseres og elimineres primært af leveren. Farmakokinetiske data indikerer, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Ritonavir må ikke gives til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Norvirs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker af andre proteasehæmmere, skal produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer konsulteres med hensyn til kontraindikationer.

Ritonavir bør ikke gives som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof til patienter med inkomenseret leversygdom.

In vitro- og *in vivo*-studier har vist, at ritonavir i betydelig grad hæmmer CYP3A- og CYP2D6-medierede biotransformationer. Anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret, når de anvendes sammen med ritonavir og, medmindre andet er angivet, er kontraindikationen baseret på ritonavirs evne til at hæmme metabolismen af det samtidigt indgivne lægemiddel, hvilket medfører øget eksponering over for det samtidigt indgivne lægemiddel samt risiko for klinisk signifikante bivirkninger.

Den enzymforstærkende effekt af ritonavir kan være dosisafhængig. For nogle produkter, kan kontraindikationer være mere relevante, når ritonavir anvendes som et antiretroviralt stof end, når ritonavir anvendes som farmakokinetisk forstærker (f.eks. rifabutin og voriconazol):

Lægemiddelklasse	Lægemiddel i klassen	Rationale
Forhøjet eller nedsat koncentration af samtidigt indgivet lægemiddel		
α_1 -adrenerge antagonist	Alfuzosin	Forhøjede plasmakoncentrationer af alfuzosin, som kan medfører alvorlig hypotension (se pkt. 4.5).
Analgetika	Pethidin, piroxicam, propoxyphen	Forhøjede plasmakoncentrationer af norpethidin, piroxicam og propoxyphen. Derved forøges risikoen for alvorlig respiratorisk depression eller hæmatologiske anormaliteter eller andre alvorlige virkninger af disse midler.
Midler mod angina pectoris	Ranolazin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ranolazin som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
Midler mod cancer	Neratinib	Øgede plasmakoncentrationer af neratinib, som kan øge risikoen for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksicitet (se pkt. 4.5).
	Venetoclax	Øgede plasmakoncentrationer af venetoclax. Øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under dosistitreringsfasen (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	Forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin. Derved forøges risikoen for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger af disse midler.
Antibiotika	Fusidinsyre	Forhøjede plasmakoncentrationer af fusidinsyre og ritonavir.
Antimykotika	Voriconazol	Samtidig anvendelse af ritonavir (400 mg to gange dagligt eller mere) og voriconazol er kontraindiceret på grund af nedsættelse af plasmakoncentrationerne af voriconazol og muligvis tab af effekt (se pkt. 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Forhøjede plasmakoncentrationer af astemizol og terfanadin. Derved forøges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse midler.
Midler mod urinsyre	Colchicin	Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antimykobakterielle lægemidler	Rifabutin	Samtidig anvendelse af ritonavir (500 mg to gange dagligt doseret som et antiretroviralt stof og rifabutin er kontraindiceret på grund af en stigning i rifabutinserumkoncentrationer og risiko for bivirkninger, herunder uveitis (se pkt. 4.4). Anbefalinger vedrørende anvendelse af ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker i kombination med rifabutin er angivet i pkt. 4.5.

Antipsykotika	Lurasidon	Forhøjede plasmakoncentrationer af lurasidon som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
	Clozapin, pimozid	Forhøjede plasmakoncentrationer af clozapin og pimozid. Derved forøges risikoen for alvorlige hæmatologiske anormaliteter eller andre alvorlige virkninger af disse midler.
	Quetiapin	Forhøjede plasmakoncentrationer af quetiapin, som kan føre til koma. Administration sammen med quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Sekalealkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ergotaminderivater, som medfører akut toksikologisk ergotisme, herunder vasospasmer og iskæmi.
Peristaltikfremmende middel	Cisaprid	Forhøjede plasmakoncentrationer af cisaprid. Derved forøges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse midler.
Lipidmodificerende stoffer HMG-CoA-reduktasehæmmere	Lovastatin, simvastatin	Forhøjede plasmakoncentrationer af lovastatin og simvastatin; Derved forøges risikoen for myopati inklusive rhabdomyolysis (se pkt. 4.5).
Mikrosomal triglycerid transfer protein (MTTP) hæmmer	Lomitapid	Forhøjede plasmakoncentrationer af lomitapid (se pkt. 4.5).
PDE5-hæmmere	Avanafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiceret, når det anvendes til behandling af pulmonal hypertension (PAH). Forhøjede plasmakoncentrationer af sildenafil. Derved stiger den potentielle risiko for sildenafil-associerede bivirkninger (som inkluderer hypotension og synkope). Se punkt 4.4 og punkt 4.5 vedrørende samtidig administration af sildenafil til patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
Sedativa/hypnotika	Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam	Forhøjede plasmakoncentrationer af clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam. Derved forøges risikoen for alvorlige sedation og respirationsdepression forårsaget af disse midler. For advarsler vedrørende parenteral administreret midazolam, se pkt. 4.5).
Formindsket koncentration af ritonavir		
Naturlægemidler	Perikon	Naturlægemidler, som indeholder perikon (<i>Hypericum perforatum</i>), på grund af risikoen for nedsatte plasmakoncentrationer og nedsat klinisk effekt af ritonavir (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ritonavir helbreder hverken hiv-1-infektion eller AIDS. Patienter, der får ritonavir eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer af hiv-1-infektion.

Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker med andre proteasehæmmere, bør de fuldstændige oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler, der gælder for netop den proteasehæmmer, tages i betragtning, og derfor skal produktresuméet for den konkrete proteasehæmmer konsulteres.

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker

Patienter med kronisk diarré eller malabsorption

Supplerende overvågning anbefales i tilfælde af diarré. Den relativt hyppige forekomst af diarré under ritonavirbehandling kan hæmme optagelsen og virkningen (på grund af nedsat compliance) af ritonavir eller andre lægemidler, der indtages samtidig. Alvorlig vedvarende opkastning og/eller diarré i forbindelse med ritonavir kan også påvirke nyrefunktionen. Det anbefales at kontrollere nyrefunktionen hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hæmofili

Der er rapporteret forøget blødning, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med hæmofili type A og B, som er behandlet med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev i tillæg givet faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandlingen med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget, hvis behandlingen var blevet afbrudt. En kausal relation er blevet udarbejdet, mens virkningsmekanismen ikke er blevet klarlagt. Hæmofilipatienter skal derfor være opmærksomme på muligheden for øget blødningsrisiko.

Vægt og metaboliske parameter

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Pankreatit

Pankreatit bør overvejes, hvis der optræder kliniske symptomer (kvalme, opkastning, mavesmerter) eller unormale laboratorieværdier (f.eks. forhøjede serumlipase- eller amylaseværdier), som kan tyde på pankreatit. Patienter med disse tegn eller symptomer bør vurderes, og behandlingen med Norvir bør seponeres, hvis diagnosen pankreatit stilles (se pkt. 4.8).

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumocystis jiroveci pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Det er også rapporteret, at autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) kan forekomme i tilfælde af immunrekonstitution. Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Leversygdom

Ritonavir bør ikke gives til patienter med inkomenseret leversygdom (se pkt. 4.2.).

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som har modtaget antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige bivirkninger og potentielt letale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse lægemidler konsulteres.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter, bør det derfor overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

Nyresygdom

Eftersom ritonavirs nyreclearance er minimal, forventes der ikke noget fald i den totale clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion (se også pkt. 4.2).

Der er rapporteret om nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og påvirkning af proksimale tubuli (inklusive Fanconi syndrom) ved klinisk brug af tenofoviridisoproxilfumarat (DF) (se pkt. 4.8).

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Forlængelse af PR-intervallet

Hos nogle raske voksne individer har ritonavir vist sig at forårsage beskeden asymptomatisk forlængelse af PR-intervallet. Der rapporteret om sjældne tilfælde af 2. eller 3. grads atroventrikulær blok i forbindelse med lopinavir/ritonavir-behandling hos patienter med underliggende strukturel hjertesygdom og eksisterende overledningsforstyrrelser samt hos patienter, der får lægemidler, der er kendt for at forlænge PR-intervallet (sådan som verapamil eller atazanavir). Norvir bør bruges med forsigtighed til sådanne patienter (se pkt. 5.1).

Interaktion med andre lægemidler

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof

Der skal tages hensyn til følgende advarsler og forsigtighedsregler, når ritonavir anvendes som et antiretroviralt stof. Det kan ikke forudsættes, at følgende advarsler og forsigtighedsregler også gælder, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker ved niveauet 100 mg og 200 mg. Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, bør de fuldstændige oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler, der gælder for den pågældende proteasehæmmer, tages i betragtning, og derfor skal pkt. 4.4 i produktresuméet for den konkrete proteasehæmmer konsulteres for at afgøre, om nedenstående oplysninger er gældende.

PDE5-hæmmere

Ordnation af sildenafil eller tadalafil til behandling af erektil dysfunktion til patienter, som er i behandling med ritonavir, bør ske med særlig forsigtighed. Samtidig administration af ritonavir og disse lægemidler forventes at øge koncentrationen af PDE5-hæmmer betydeligt og kan resultere i relaterede bivirkninger, f.eks. hypotension og forlænget erektion (se pkt. 4.5). Administration af avanafil eller vardenafil sammen med ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af sildenafil og ritonavir er kontraindiceret til patienter med pulmonal hypertension (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehæmmere

Metaboliseringen af HMG-CoA-reduktasehæmmerne simvastatin og lovastatin er i høj grad afhængig af CYP3A. Samtidig anvendelse af ritonavir og simvastatin eller lovastatin anbefales ikke på grund af

øget risiko for myopati, herunder rhabdomyolyse. Der skal også udvises forsigtighed, og mindskede doser skal overvejes, hvis ritonavir anvendes samtidig med atorvastatin, som i mindre udstrækning metaboliseres af CYP3A. Elimination af rosuvastatin er ikke afhængig af CYP3A. Der er imidlertid rapporteret om en stigning af rosuvastatin eksponering med samtidig administration af ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ikke klarlagt, men kan være resultatet af transporter hæmning. De laveste doser af atorvastatin eller rosuvastatin skal administreres, når de bruges sammen med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt middel. Metabolismen af pravastatin og fluvastatin er ikke afhængig af CYP3A, og der forventes ikke interaktioner med ritonavir. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

Colchicin

Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet colchicin og potente CYP3A-hæmmere som ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Digoxin

Ordination af ritonavir til patienter i behandling med digoxin bør ske med særlig forsigtighed, da samtidig administration af ritonavir og digoxin forventes at øge digoxinkoncentrationerne. De øgede digoxinkoncentrationer kan mindskes med tiden (se pkt. 4.5).

For patienter, som allerede tager digoxin, når behandling med ritonavir påbegyndes, bør digoxindosen reduceres til halvdelen af patientens normale dosis, og patienterne bør følges nøjere end normalt i adskillige uger efter påbegyndelse af samtidig administration af ritonavir og digoxin.

For patienter, der allerede tager ritonavir, når behandling med digoxin påbegyndes, bør digoxin introduceres mere gradvist end normalt. Digoxinkoncentrationerne bør overvåges mere intensivt end normalt i denne periode, med dosisjusteringer efter behov, baseret på kliniske og elektrokardiografiske resultater og fundne digoxinkoncentrationer.

Ethinylestradiol

Barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonceptionsmidler bør overvejes, når ritonavir indgives i terapeutiske eller lave doser, da ritonavir sandsynligvis vil nedsætte virkningen og ændre den uterine blødningsprofil ved administration sammen med antikonceptionsmidler, som indeholder estradiol.

Glukokortikoider

Samtidig anvendelse af ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, anbefales ikke, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

Trazodon

Ordination af ritonavir til patienter, der er i behandling med trazodon, bør ske med særlig forsigtighed. Trazodon er et CYP3A4-substrat, og samtidig administration af ritonavir forventes at øge trazodonkoncentrationerne. Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope er observeret i interaktionsstudier med enkeltdoser på raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.5).

Rivaroxaban

Det anbefales ikke at bruge ritonavir til patienter, som får rivaroxaban, på grund af øget risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Riociguat

Samtidig anvendelse af ritonavir anbefales ikke på grund af potential stigning i riociguat-eksponering (se pkt. 4.5).

Vorapaxar

Samtidig anvendelse af ritonavir anbefales ikke på grund af potential stigning i vorapaxar eksponering (se pkt. 4.5).

Bedaquilin

Potente CYP3A4-hæmmere som f.eks. proteasehæmmere kan øge bedaquilin-eksponeringen, hvilket potentielt kan øge risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Kombination af bedaquilin med ritonavir bør derfor undgås. Samtidig administration af bedaquilin med ritonavir kan dog foretages med forsigtighed, hvis fordelene opvejer risikoen. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.5 og produktresuméet for bedaquilin).

Delamanid

Samtidig administration af delamanid og en potent CYP3A-hæmmer (ritonavir) kan øge eksponeringen for delamanidmetabolitten, hvilket er sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og ritonavir anses for nødvendig, anbefales derfor meget hyppig EKG-monitorering under hele behandlingen med delamanid (se pkt. 4.5 og produktresuméet for delamanid).

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Interaktionsprofilen for hiv-proteasehæmmere ved samtidig administration af lave doser af ritonavir afhænger af den konkrete samtidigt indgivne proteasehæmmer.

For en beskrivelse af de mekanismer og potentielle mekanismer, der bidrager til proteasehæmmernes interaktionsprofil henvises til pkt. 4.5. Se også produktresuméet for den konkrete boostede proteasehæmmer.

Saquinavir

Højere doser af ritonavir end 100 mg to gange dagligt bør ikke anvendes. Højere doser af ritonavir har vist sig at være forbundet med en øget forekomst af bivirkninger. Samtidig administration af saquinavir og ritonavir har ført til alvorlige bivirkninger, hovedsagelig diabetisk ketoacidose og leversygdomme, især hos patienter med en allerede eksisterende leversygdom.

Saquinavir/ritonavir bør ikke gives sammen med rifampicin på grund af risikoen for alvorlig levertoxicitet (viser sig ved forhøjede leveraminotransferaser), hvis de tre lægemidler gives sammen (se pkt. 4.5).

Tipranavir

Samtidig administration af tipranavir og 200 mg ritonavir er blevet associeret med rapporterede tilfælde af klinisk hepatitis og hepatisk dekomensation, herunder dødsfald. Der er grund til særlig bevågenhed ved patienter, der samtidig er inficeret med kronisk hepatitis B eller hepatitis C, da disse patienter har øget en risiko for hepatotoksicitet.

Lavere doser af ritonavir end 200 mg to gange dagligt bør ikke anvendes, da de kan ændre virkningsprofilen for kombinationen.

Fosamprenavir

Der er ikke foretaget en klinisk vurdering af samtidig administration af fosamprenavir og ritonavir i højere doser end 100 mg to gange dagligt. Brug af højere doser af ritonavir kan ændre sikkerhedsprofilen for kombinationen og anbefales derfor ikke.

Atazanavir

Der er ikke foretaget en klinisk vurdering af samtidig administration af atazanavir og ritonavir i højere doser end 100 mg én gang dagligt. Brug af højere doser af ritonavir kan ændre sikkerhedsprofilen for atazanavir (hjertepåvirkning, hyperbilirubinæmi) og anbefales derfor ikke. Kun når atazanavir med ritonavir administreres sammen med efavirenz, kan en dosisøgning af ritonavir til 200 mg en gang

dagligt overvejes. Tæt klinisk overvågning er berettiget. Se produktresuméet for atazanavir for yderligere detaljer.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof

Ritonavir har høj affinitet for flere cytokrom P450 (CYP)-isoformer, angivet i aftagende rækkefølge, og kan hæmme oxidation: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administration af ritonavir og lægemidler, som hovedsagelig metaboliseres af CYP3A, kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af det andet lægemiddel, hvilket kan øge eller forlænge dets terapeutiske effekt eller effekten af bivirkninger. For udvalgte lægemidler (f.eks. alprazolam) kan den hæmmende effekt af ritonavir på CYP3A4 falde med tiden. Ritonavir har også høj affinitet for P-glykoprotein og kan hæmme dette transportprotein. Den hæmmende effekt af ritonavir (med eller uden proteasehæmmere) på P-gp aktiviteten kan falde med tiden (f.eks. digoxin og fexofenadin – se tabel ”Ritonavir virkning på ikke-antiretrovirale lægemidler” nedenfor). Ritonavir kan fremkalde glukuronidation og oxidation via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 og derved øge biotransformationen af nogle lægemidler, som metaboliseres af disse veje. Dette kan resultere i formindsket systemisk eksponering til sådanne lægemidler, hvilket kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Vigtig information vedrørende lægemiddelinteraktioner, når ritonavir anvendes som farmakokinetisk forstærker findes også i produktresuméerne for den samtidigt administrerede proteasehæmmer.

Lægemidler som påvirker serumniveau af ritonavir

Serumniveauerne af ritonavir kan påvirkes ved samtidig anvendelse af naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*). Dette skyldes en af perikon induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer. Naturlægemidler, som indeholder perikon, må derfor ikke anvendes i kombination med ritonavir. Hvis en patient allerede tager perikon, skal perikon seponeres og virusniveauet om muligt kontrolleres. Ritonavir-niveauet kan øges ved seponering af perikon, og det kan være nødvendigt at justere ritonavir-dosis. Den inducerende effekt kan bestå i mindst 2 uger efter seponeringen af behandlingen med perikon (se pkt. 4.3).

Serumniveauerne af ritonavir kan påvirkes ved samtidig administration af udvalgte lægemidler (f.eks. delavirdin, efavirenz, phenytoin og rifampicin). Disse interaktioner er opført i lægemiddelinteraktionstabellen nedenfor.

Lægemidler, der påvirkes af ritonavir

Interaktioner mellem ritonavir og proteasehæmmere, antiretrovirale stoffer som ikke er proteasehæmmere og andre non-antiretrovirale lægemidler er opført i listen nedenfor. Formålet med denne liste er ikke at være fyldestgørende eller altomfattende. De individuelle produktresuméer bør konsulteres.

Lægemiddelinteraktioner – Ritonavir og proteasehæmmere

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af NORVIR (mg)	Vurderet lægemiddel	AUC	C_{min}
Amprenavir	600 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Amprenavir ¹	↑ 64 %	↑ 5 gange

Ritonavir øger serumniveauerne af amprenavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden ved og virkningen af 600 mg amprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for amprenavir.

Atazanavir	300 mg hver 24. time	100 mg hver 24. time	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11 fold
			Atazanavir ²	↑ 2 gange	↑ 3-7 gange
Ritonavir øger serumniveauerne af atazanavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden ved og virkningen af 300 mg atazanavir én gang dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt til behandlingserfarne patienter. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for atazanavir.					
Darunavir	600 mg, enkeltdosis	100 mg hver 12. time	Darunavir	↑ 14 gange	
Ritonavir øger serumniveauerne af darunavir som resultat af hæmning af CYP3A. Darunavir skal gives sammen med ritonavir for at sikre dets terapeutiske effekt. Der er ikke udført studier med højere doser af ritonavir end 100 mg to gange dagligt sammen med darunavir. For yderligere information, se produktresuméet for darunavir.					
Fosamprenavir	700 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Amprenavir	↑ 2,4 gange	↑ 11 gange
Ritonavir øger serumniveauerne af amprenavir (fra fosamprenavir) som resultat af hæmning af CYP3A4. Fosamprenavir skal indgives sammen med ritonavir for at sikre den terapeutiske virkning. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden ved og virkningen af 700 mg fosamprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt. Der er ikke udført studier med højere doser af ritonavir end 100 mg to gange dagligt sammen med fosamprenavir. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for fosamprenavir.					
Indinavir	800 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Indinavir ³	↑ 178 %	ND
	400 mg hver 12. time	400 mg hver 12. time	Ritonavir Indinavir ³	↑ 72 % ↔	ND ↑ 4 gange
Ritonavir øger serumniveauerne af indinavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Passende doser for denne kombination med hensyn til virkning og sikkerhed er ikke blevet fastslået. Den mindst mulige fordel ved ritonavir-medieret farmakokinetisk forstærkning opnås med doser på over 100 mg to gange dagligt. I tilfælde af samtidig administration af ritonavir (100 mg to gange dagligt) og indinavir (800 mg to gange dagligt) er der grund til forsigtighed, da risikoen for nephrolithiasis kan øges.					
Nelfinavir	1.250 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Nelfinavir	↑20 til 39 %	ND
	750 mg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152 % ↔	ND ↔
Ritonavir øger serumniveauerne af nelfinavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Passende doser for denne kombination med hensyn til virkning og sikkerhed er ikke blevet fastslået. Den mindst mulige fordel ved ritonavir-medieret farmakokinetisk forstærkning opnås med doser på over 100 mg to gange dagligt.					
Saquinavir	1.000 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Saquinavir ⁴	↑ 15 gange	↑ 5 gange
	400 mg hver 12. time	400 mg hver 14. time	Ritonavir Saquinavir ⁴	↔ ↑ 17-gange	↔ ND
Ritonavir øger serumniveauerne af saquinavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Saquinavir bør kun indgives i kombination med ritonavir. 100 mg ritonavir to gange dagligt sammen med 1.000 mg saquinavir to gange dagligt medfører en systemisk saquinavireksponering i løbet af 24 timer, som svarer til eller er større end den, der opnås med 1.200 mg saquinavir tre gange dagligt uden ritonavir.					
I et klinisk studie med raske frivillige blev interaktion mellem rifampicin 600 mg en gang dagligt og saquinavir 1.000 mg med ritonavir 100 mg to gange dagligt undersøgt, blev set alvorlig hepatocellulær toxicitet med forhøjede amonitransferaser på op til > 20-gange den øvre					

normal grænse efter 1 til 5 dages samtidig administration. På grund af risikoen for alvorlig levertoxicitet, bør saquinavir/ritonavir ikke gives sammen med rifampicin.

For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for saquinavir.

Tipranavir	500 mg hver 12. time	200 mg hver 12. time	Tipranavir	↑ 11 gange	↑ 29 gange
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
Ritonavir øger serumniveauet af tipranavir som resultat af hæmning af CYP3A. Tipranavir skal indgives sammen med en lav dosis ritonavir for at sikre den terapeutiske virkning. Doser af ritonavir på mindre end 200 mg to gange dagligt bør ikke anvendes sammen med tipranavir, da de kan ændre virkningen af kombinationen. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for tipranavir.					
ND: Ikke fastsat.					
1. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 1.200 mg amprenavir alene to gange dagligt.					
2. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 400 mg atazanavir alene én gang dagligt.					
3. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 800 mg indinavir alene tre gange dagligt.					
4. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 600 mg saquinavir alene tre gange dagligt.					

Lægemiddelinteraktioner – Ritonavir med antiretrovirale stoffer som ikke er proteasehæmmere

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af NORVIR (mg)	Vurderet lægemiddel	AUC	C _{min}
Didanosin	200 mg hver 12. time	600 mg hver 12. time 2 t senere	Didanosin	↓ 13 %	↔
Da det anbefales, at ritonavir indtages sammen med et måltid, og didanosin bør indtages på tom mave, bør intervallet mellem doseringerne være 2,5 time. Dosisændring skulle ikke være nødvendig.					
Delavirdin	400 mg hver 8. time	600 mg hver 12. time	Delavirdin ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50 %	↑ 75 %
På baggrund af en sammenligning med historiske data synes delavirdins farmakokinetik ikke at være påvirket af ritonavir. Når ritonavir anvendes i kombination med delavirdin, kan dosisreduktion af ritonavir overvejes.					
Efavirenz	600 mg hver 24. time	500 mg hver 12. time	Efavirenz	↑ 21 %	
			Ritonavir	↑ 17 %	
En højere frekvens af bivirkninger (f.eks. svimmelhed, kvalme, paræstesi) og unormale laboratorieværdier (forhøjede leverenzymmer) er observeret ved samtidig administration af efavirenz og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof.					
Maraviroc	100 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Maraviroc	↑161%	↑28%
Ritonavir øger serumniveauerne af maraviroc som resultat af hæmning af CYP3A. Maraviroc kan gives sammen med ritonavir for at øge eksponeringen af maraviroc. For yderligere information henvises til produktresuméet for maraviroc.					
Nevirapin	200 mg hver 12. time	600 mg hver 12. Time	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Samtidig administration af ritonavir og nevirapin fører ikke til klinisk relevante ændringer i hverken nevirapins eller ritonavirs farmakokinetik.					
Raltegravir	400 enkelt	100 mg hver 12. time	<u>Raltegravir</u>	↓ 16 %	↓ 1%
Samtidig administration af ritonavir og raltegravir resulterer i en mindre reduktion i raltegravir niveauer					
Zidovudin	200 mg hver 8. time	300 mg hver 6. time	Zidovudin	↓ 25 %	ND

Ritonavir kan fremkalde glukuronidation af zidovudin, hvilket medfører let nedsatte niveauer af zidovudin. Dosisændring skulle ikke være nødvendig.

ND: Ikke fastsat.

1. Baseret på en parallelgruppesammenligning.

Ritonavirs virkning på samtidigt administration af ikke-antiretrovirale lægemidler

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af NORVIR (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C _{max}
-------------------------------	---	----------------------	--	---

α₁-adrenerge antagonist

Alfuzosin Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af alfuzosin og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3).

Amphetaminderivater

Amfetamin Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som et antiretroviralt stof vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge plasmakoncentrationerne af amfetamin og derivater heraf. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med antiretrovirale doser af ritonavir (se pkt. 4.4).

Analgetika

Buprenorphin	16 mg hver 24. time	100 mg hver 12. time	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphin			↑ 33%	↑ 108%
Glukuronidmetaboliter			↔	↔

Stigninger i buprenorphins og dens aktive metabolits plasmaniveauer førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske ændringer hos en gruppe af opioid-tolerante patienter. Tilpasning af buprenorphins eller ritonavirs dosis er derfor muligvis unødvendig, når disse doseres sammen. Når ritonavir bruges i kombination med en anden protease-hæmmer og buprenorphin, skal produktresuméet for den protease-hæmmer, som administreres samtidigt, ses igennem for specifik information om dosering.

Pethidin, piroxicam, propoxyphen Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af norpethidin, piroxicam, og propoxyphen og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3).

Fentanyl Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af fentanyl. Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger (inklusive respirationsdepression) anbefales, når fentanyl administreres sammen med ritonavir.

Methadon¹ 5 mg, enkeltdosis 500 mg hver 12. time, ↓ 36% ↓ 38%
En øget methadondosis kan være nødvendig, når methadon indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker på grund af induktion af glukuronidering. Dosisjustering bør overvejes på baggrund af patientens kliniske respons på methadonbehandlingen.

Morphin Morphinkoncentrationerne kan blive nedsat som følge af induktion af glukuronidation forårsaget af samtidigt indgivet ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker.

Midler mod angina pectoris

Ranolazin	På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af ranolazin at stige. Samtidig administration med ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
-----------	---

Antiarytmika

Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon og kinidin og er derfor kontraindiceret (se sektion 4.3).								
Digoxin	<table border="0"> <tr> <td>0,5 mg enkeltdosis, i.v.</td> <td>300 mg, enkeltdosis</td> <td>↑ 86 %</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>0,4 mg enkeltdosis, oralt</td> <td>200 mg, 13 dage</td> <td>↑ 22 %</td> <td>↔</td> </tr> </table> <p>Denne interaktion kan skyldes modifikation af P-glykoprotein frembragt af digoxinudstrømning forårsaget af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. De øgede digoxinkoncentrationer, der er observeret hos patienter i behandling med ritonavir, vil muligvis mindskes med tiden, efterhånden som induktionen udvikles (se pkt. 4.4).</p>	0,5 mg enkeltdosis, i.v.	300 mg, enkeltdosis	↑ 86 %	ND	0,4 mg enkeltdosis, oralt	200 mg, 13 dage	↑ 22 %	↔
0,5 mg enkeltdosis, i.v.	300 mg, enkeltdosis	↑ 86 %	ND						
0,4 mg enkeltdosis, oralt	200 mg, 13 dage	↑ 22 %	↔						

Midler mod astma

Theophyllin ¹	3 mg/kg hver 8. time	500 mg hver 12. time	↓ 43 %	↓ 32 %
Øget dosering af theophyllin kan være nødvendig ved administration sammen med ritonavir på grund af induktion af CYP1A2.				

Midler mod cancer og kinasehæmmere

Afatinib	<table border="0"> <tr> <td>20 mg, enkelt dosis</td> <td>200 mg hver 12. time/1time før</td> <td>↑ 48%</td> <td>↑ 39%</td> </tr> <tr> <td>40 mg, enkelt dosis</td> <td>200 mg hver 12. time/samtidig administration</td> <td>↑ 19%</td> <td>↑ 4%</td> </tr> <tr> <td>40 mg, enkelt dosis</td> <td>200 mg hver 12. time/6 timer efter</td> <td>↑ 11%</td> <td>↑ 5%</td> </tr> </table> <p>Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af Brystcancer-resistensprotein (BCRP) og P-gp. Størrelsen af stigningen i AUC og C_{max} afhænger af tidspunktet for administration af ritonavir. Der skal udvises forsigtighed ved administration af afatinib sammen med Norvir (se produktreuméet for afatinib). Der skal monitoreres for afatinibrelaterede bivirkninger.</p>	20 mg, enkelt dosis	200 mg hver 12. time/1time før	↑ 48%	↑ 39%	40 mg, enkelt dosis	200 mg hver 12. time/samtidig administration	↑ 19%	↑ 4%	40 mg, enkelt dosis	200 mg hver 12. time/6 timer efter	↑ 11%	↑ 5%
20 mg, enkelt dosis	200 mg hver 12. time/1time før	↑ 48%	↑ 39%										
40 mg, enkelt dosis	200 mg hver 12. time/samtidig administration	↑ 19%	↑ 4%										
40 mg, enkelt dosis	200 mg hver 12. time/6 timer efter	↑ 11%	↑ 5%										
Abemaciclib	<p>Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A4.</p> <p>Samtidig administration af abemaciclib og Norvir bør undgås. Se abemaciclibs produktresumé vedrørende anbefalinger for dosjustering, hvis samtidig administration vurderes ikke at kunne undgås. Monitorer for bivirkninger relateret til abemaciclib.</p>												
Apalutamid	<p>Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-inducer og dette kan føre til nedsat eksponering for ritonavir og potentielt give et fald i virologisk respons.</p> <p>Derudover kan serumkoncentrationen øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket medfører risiko for alvorlige bivirkninger inklusive krampeanfald.</p> <p>Samtidig brug af ritonavir med apalutamid anbefales ikke.</p>												
Ceritinib	<p>Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib sammen med Norvir. Se produktreuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosjustering. Der skal monitoreres for ceritinibrelaterede bivirkninger.</p>												
Dasatinib, nilotinib, vincristin, vinblastin	<p>Ved samtidig administration med ritonavir kan serumkoncentrationerne øges, hvilket resulterer i en potentiel øget forekomst af bivirkninger</p>												

Encorafenib	Serumkoncentrationen kan øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for alvorlige bivirkninger, såsom forlænget QT-interval. Samtidig administration af encorafenib og ritonavir bør undgås. Hvis fordelene vurderes at opveje risikoen, og ritonavir skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt.
<u>Fostamatinib</u>	Samtidig administration af fostamatinib og ritonavir kan øge eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406 og medføre dosisrelaterede bivirkninger såsom levertoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger vedrørende dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser.
Ibrutinib	Serumkoncentrationen af ibrutinib kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for toksicitet inklusiv risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og ritonavir bør undgås. Reducer ibrutinib-dosis til 140 mg, og monitorer patienten tæt for toksicitet, hvis ritonavir skal anvendes, og fordelene vurderes at opveje risikoen.
Neratinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A4.
Venetoclax	Samtidig brug af neratinib med Norvir er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksicitet (se pkt. 4.3). Serumkoncentrationer kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optitreringsfasen (se pkt. 4.3 og venetoclax-SmPC). For patienter, der har afsluttet optitreringsfasen og har en stabil dagligt dosis venetoclax, skal venetoclax-dosis reduceres med mindst 75%, når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere (se produktresuméet for venetoclax for doseringsanvisninger).

Antikoagulantia

Rivaroxaban	10 mg, enkelt-dosis	600 mg hver 12. time	↑ 153%	↑ 55%
Vorapaxar	Hæmning af CYP3A og P-gp medfører øget plasma-niveau og farmakodynamisk virkning af rivaroxaban, som kan medføre en øget risiko for blødning. Derfor anbefales brug af ritonavir ikke til patienter, som får rivaroxaban.			
Warfarin	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A. Samtidig administration af vorapaxar og Norvir anbefales ikke (se pkt. 4.4 og produktresuméet for vorapaxar).			
S-Warfarin	5 mg, enkelt-dosis	400 mg hver 12. time	↑ 9 %	↓ 9 %
R-Warfarin	↓ 33 % ↔			
Induktion af CYP1A2 og CYP2C9 giver lavere koncentrationer af R-warfarin, mens der kun er registreret en lille farmakokinetisk virkning i forbindelse med S-warfarin ved samtidig administration med ritonavir. Lavere koncentrationer af R-warfarin kan medføre reduceret antikoagulation, hvorfor det anbefales at monitorere antikoagulationsparametre ved samtidig administration af warfarin og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker.				

Antiepileptika/antikonvulsiva

Carbamazepin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af carbamazepin. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når carbamazepin indgives sammen med ritonavir
--------------	--

Divalproex, lamotrigin, phenytoin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof fremkalder oxidation via CYP2C9 og glukuronidation og forventes som følge heraf at sænke plasmakoncentrationerne af antikonvulsiva. Nøje overvågning af serum niveau og terapeutiske virkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir. Phenytoin kan sænke plasmakoncentrationen af ritonavir.
-----------------------------------	--

Antidepressiva

Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som et antiretroviralt stof vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge koncentrationerne af imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med antiretrovirale doser af ritonavir (se pkt. 4.4).
Desipramin	100 mg, enkelt dosis, oral 500 mg hver 12. time ↑ 145 % ↑ 22 % AUC og Cmax af 2-hydroxymetabolitten blev nedsat med henholdsvis 15 og 67 %. Det anbefales at nedsætte dosis af desipramin, når det indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof.
Trazodon	50 mg 200 mg hver 12. time ↑ 2,4 gange ↑ 34 % enkelt dosis En øget forekomst af trazodon-relaterede bivirkninger er registreret ved administration sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. Hvis trazodon anvendes samtidig med ritonavir, bør kombinationen gives med forsigtighed, således at behandling med trazodon initieres med laveste dosis og med overvågning af klinisk respons og tolerabilitet.

Midler mod urinsyreigt

Colchicin	Koncentrationen af colchicin forventes at stige ved administration sammen med ritonavir. Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet colchicin og ritonavir (CYP3A4- og P-gp-hæmning) hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4). Se produktresuméet for colchicin.
-----------	--

Antihistaminer

Astemizol, terfenadin	Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af astemizol og terfenadin og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).
Fexofenadin	Ritonavir kan ændre P-glykoprotein fremkaldt fexofenadin efflux, når det doseres som antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationen af fexofenadin. Den forhøjede fexofenadinkoncentration vil muligvis mindske med tiden, efterhånden som der fremkaldes induktion.
Loratadin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationen af loratidin. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når loratidin indgives sammen med ritonavir.

Midler mod infektion

Fusidinsyre	Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af både fusidinsyre og af ritonavir og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).
Rifabutin ¹	150 mg dagligt 500 mg hver 12. time ↑ 4 gange ↑ 2,5 gange
25-O-desacetyl-rifabutin metabolit	↑ 38 gange ↑ 16 gange

På grund af den store stigning i AUC for rifabutin er samtidig anvendelse af rifabutin og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof kontraindiceret (se pkt. 4.3). En nedsættelse af dosis af rifabutin til 150 mg 3 gange pr. uge kan være indiceret for udvalgte proteasehæmmere, når disse indgives sammen med ritonavir som en farmakokinetisk forstærker. Produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer bør konsulteres med hensyn til konkrete anbefalinger. Den officielle vejledning vedrørende den hensigtsmæssige behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter bør tages i betragtning.

Rifampicin	Selvom rifampicin kan inducerer ritonavirs metabolisme, tyder begrænsede data på, at når høje doser af ritonavir (600 mg to gange dagligt) administreres samtidigt med rifampicin, er rifampicins øgede inducerende effekt (ved siden af ritonavirs egen) lille og ikke har nogen klinisk relevant effekt på ritonavir-niveauer i højdosis ritonavir-behandling. Ritonavirs effekt på rifampicin kendes ikke.			
Voriconazol	200 mg hver 12 time	400 mg hver 12 time	↓ 82%	↓ 66%
	200 mg hver 12 time	200 mg hver 12 time	↓ 39%	↓ 24%
	Samtidig anvendelse af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof og voriconazol er kontraindiceret på grund af reduktion af voriconazol koncentrationen (se pkt. 4.3). Samtidig anvendelse af voriconazol og ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker bør undgås, medmindre en vurdering af benefit/risk-forholdet for patienten berettiger brugen af voriconazol.			
Atovaquon	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof fremkalder glukuronidation og forventes som følge heraf at nedsætte plasmakoncentrationerne af atovaquon. Nøjte overvågning af serumniveauerne eller de terapeutiske virkninger anbefales, når atovaquon indgives sammen med ritonavir.			
Bedaquilin	Der er ingen tilgængelige interaktionsstudier alene med ritonavir. I et interaktionsstudie med enkelt-dosis bedaquilin og fler-dosis lopinavir/ritonavir blev AUC for bedaquilin øget med 22%. Stigningen skyldes sandsynligvis ritonavir, og en mere udtalt effekt kan observeres under langvarig samtidig administration. Samtidig administration bør undgås på grund af risikoen for bedaquilinrelaterede bivirkninger. Hvis fordelene opvejer risikoen, skal samtidig administration af bedaquilin med ritonavir foretages med forsigtighed. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.4 og produktresuméet for bedaquilin).			
Clarithromycin	500 mg hver 12. time,	200 mg hver 8. time	↑ 77%	↑ 31%
14-OH-clarithromycin metabolit			↓ 100%	↓ 99%
	På grund af clarithromycins store terapeutiske område bør det ikke være nødvendigt at foretage nogen nedsættelse af dosis for patienter med normal nyrefunktion. Højere doser af clarithromycin end 1 g pr. dag bør ikke indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. For patienter med nedsat nyrefunktion bør en dosisnedsættelse overvejes: til patienter med en kreatininclearance på 30 til 60 ml/min. bør dosis reduceres med 50 %, til patienter med en kreatininclearance under 30 ml/min. bør dosis reduceres med 75 %.			
Delamanid	Der er ingen tilgængelige interaktionsstudier med ritonavir alene. I et interaktionsstudie med raske forsøgspersoner var eksponeringen af delamanidmetabolitten DM-6705 øget med 30 %, når delamanid 100 mg to gange dagligt blev administreret sammen med lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt i 14 dage. Hvis samtidig administration af delamanid og ritonavir er nødvendigt, anbefales meget hyppig EKG-monitorering i hele behandlingsperioden med delamanid, da DM-6705 er forbundet med risiko for forlænget QTc (se pkt. 4.4 og produktresuméet for delamanid).			

Erythromycin, itraconazol	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af erythromycin og itraconazol. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når erythromycin eller itraconazol indgives sammen med ritonavir.			
Ketoconazol	200 mg dagligt	500 mg hver 12. time	↑ 3,4 gange	↑ 55 %
	Ritonavir hæmmer den CYP3A-medierede metabolisme af ketoconazol. På grund af en øget forekomst af gastrointestinale og hepatiske bivirkninger bør det overvejes at reducere dosis af ketoconazol, når det indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker.			
Sulfamethoxazol+trimethoprim ²	800/160 mg, enkelt dosis	500 mg hver 12. time	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Dosisændring af sulfamethoxazol/trimethoprim under samtidig behandling med ritonavir skulle ikke være nødvendig.			

Antipsykotika

Clozapin, pimozid	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af clozapin eller pimozid og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).
Haloperidol, risperidon, thioridazin	Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som antiretroviralt stof hæmmer CYP2D6 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af haloperidol, risperidon og thioridazin. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir i antiretrovirale doser.
Lurasidon	På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lurasidon at stige. Samtidig administration med lurasidon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Quetiapin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationen af quetiapin at stige. Samtidig administration af Norvir og quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.3), idet quetiapin-relateret toksicitet kan øges.

Beta₂-agonister (langtidsvirkende)

Salmeterol	Ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes en udtalt stigning i plasmakoncentrationerne af salmeterol. Samtidig brug anbefales derfor ikke.
------------	---

Calciumantagonister

Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af calciumantagonister. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir.
---------------------------------	--

Endotelin-antagonister

Bosentan	Samtidig administration af bosentan og ritonavir kan øge bosentans maksimum steady state koncentration (C_{max}) og arealet under kurven (AUC).
Riociguat	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Samtidig administration af riociguat og Norvir anbefales ikke (se pkt.4.4 og produktresuméet for riociguat).

Sekalederivater

Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af ergotaminderivater og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).
---	---

Peristaltikfremmende midler

Cisaprid	Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af cisaprid og er derfor kontraindiceret (se pkt 4.3).
----------	---

HCV, Direkte virkende antivirale midler

Glecaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir og Norvir anbefales ikke på grund af øget risiko for ALT-stigninger forbundet med øget eksponering for glecaprevir.
--------------------------	--

HCV-proteasehæmmer

Simeprevir	200 mg en gang dagligt	100 mg hver 12. time	↑ 7,2 gange	↑ 4,7 gange
	Ritonavir øger plasmakoncentrationen af simeprevir som resultat af CYP3A4-hæmning. Samtidig administration af ritonavir og simeprevir anbefales ikke.			

Statiner (HMG-CoA-reduktasehæmmere)

Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	HMG-CoA-reduktasehæmmere, som i høj grad er afhængige af CYP3A-metabolisme, f.eks. lovastatin og simvastatin, forventes at få markant øgede plasmakoncentrationer ved samtidig administration af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. Da øgede koncentrationer af lovastatin og simvastatin kan prædisponere patienter for myopati, herunder rhabdomyolyse, er kombinationen af disse lægemidler med ritonavir kontraindiceret (se pkt. 4.3). Atorvastatin er mindre afhængig af CYP3A med hensyn til metabolisme. Elimination af rosuvastatin er ikke afhængig af CYP3A. Der er imidlertid rapporteret om en stigning af rosuvastatin eksponering med samtidig administration af ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ikke klarlagt, men kan være resultatet af transporter hæmning. Når atorvastatin anvendes sammen med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof, bør der gives de lavest mulige doser af atorvastatin eller rosuvastatin. Pravastatins og fluvastatins metabolisme er ikke afhængig af CYP3A, og interaktioner med ritonavir forventes ikke. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin.
---	--

Hormonale kontraceptiva

Ethinylestradiol	50 µg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time	↓ 40 %	↓ 32 %
	På grund af nedsættelse af ethinylestradiolkoncentrationerne bør barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonceptionsmidler overvejes ved samtidig anvendelse af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. Ritonavir vil sandsynligvis ændre den uterine blødningsprofil og nedsætte virkningen af antikonceptionsmidler, som indeholder estradiol (se pkt. 4.4).			

Immunsuppressiva

Ciclosporin, tacrolimus, everolimus	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af ciclosporin, tacrolimus eller everolimus. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir.
-------------------------------------	---

Lipidmodificerende stoffer

Lomitapid	CYP3A4-hæmmere øger lomitapids eksponering - for stærke hæmmere øges eksponeringen cirka 27 gange. På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lomitapid at stige. Samtidig brug af Norvir med lomitapid er kontraindiceret (se produktresuméet for lomitapid) (se pkt.4.3).			
-----------	--	--	--	--

Phosphodiesterase-5-hæmmere

Avanafil	50 mg, enkeltdosis	600 mg hver12. time	↑ 13- gange	↑ 2,4- gange
	Samtidig brug af avanafil og ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).			
Sildenafil	100 mg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time	↑ 11 gange	↑ 4 gange
	Samtidig brug af sildenafil til behandling af erektil dysfunktion og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker bør ske med forsigtighed, og sildenafildoser bør aldrig overstige 25 mg i en 48-timers periode (se også pkt. 4.4). Samtidig brug af sildenafil og ritonavir er kontraindiceret til patienter med pulmonal hypertension (se punkt 4.3).			
Tadalafil	20 mg, enkeltdosis	200 mg hver 12. time	↑ 124 %	↔
	Samtidig anvendelse af tadalafil til behandling af erektil dysfunktion og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker bør ske med forsigtighed i reducerede doser på højst 10 mg tadalafil i intervaller af 72 timer med øget overvågning for bivirkninger (se pkt. 4.4).			
	Hvis tadalafil bruges samtidig med ritonavir til patienter med pulmonal hypertension:, Se produktresuméet for tadalafil.			
Vardenafil	5 mg, enkeltdosis	600 mg hver 12. time	↑ 49 gange	↑ 13 gange
	Samtidig brug af vardenafil og ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).			

Sedativa/hypnotika

Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral og parenteral midazolam

Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam og midazolam og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). Midazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Samtidig administration af Norvir kan forårsage en stor stigning i koncentrationen af dette benzodiazepin. Der er ikke udført interaktionsstudier med samtidig administration af Norvir med benzodiazepiner. Baseret på data fra andre CYP3A4-hæmmere forventes plasmakoncentrationerne af midazolam at være signifikant højere, når midazolam gives oralt. Norvir bør derfor ikke administreres samtidig med oralt administreret midazolam (se pkt 4.3), hvorimod der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Norvir og parenteral midazolam. Data fra samtidig anvendelse af parenteral midazolam med andre proteasehæmmere tyder på en mulig stigning på 3 – 4 gange i plasmaniveauerne for midazolam. Hvis Norvir administreres samtidig med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling (ICU) eller under lignende forhold, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam.

Triazolam

0,125 mg, enkelt dosis	200 mg, 4 doser	↑ > 20 gange	↑ 87 %
------------------------	-----------------	--------------	--------

Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af triazolam og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3).

Pethidin

50 mg enkelt dosis oral	500 mg hver 12. time	↓ 62%	↓ 59%
-------------------------	----------------------	-------	-------

Norpethidin metabolit

		↑ 47%	↑ 87%
--	--	-------	-------

Anvendelsen af pethidin sammen med ritonavir er kontraindiceret på grund af de øgede koncentrationer af metabolitten, norpethidin, som både har smertestillende og centralstimulerende virkning. Forhøjede norpethidinkoncentrationer kan øge risikoen for virkninger på centralnervesystemet (f.eks. krampeanfald), se pkt. 4.3.

Alprazolam

1 mg, enkelt dosis	200 mg hver 12. time, 2 dage	↑ 2.5 gange	↔
	500 mg hver 12. time, 10 dage	↓ 12%	↓ 16%

Metabolismen af alprazolam blev hæmmet efter introduction af ritonavir. Efter anvendelse af ritonavir i 10 dage, blev der ikke set nogen hæmmende effekt på ritonavir. Der er grund til forsigtighed i de første mange dage, når alprazolam indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker, inden induktion af alprazolammetabolismen er indtruffet.

Buspiron

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af buspiron. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når buspiron indgives sammen med ritonavir.

Sovemidler

Zolpidem

5 mg	200 mg, 4 doser	↑ 28 %	↑ 22 %
------	-----------------	--------	--------

Zolpidem og ritonavir kan indgives samtidigt under nøje overvågning med hensyn til forstærkede sedative virkninger.

Rygeophør

Bupropion	150 mg	100 mg hver 12. time	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600 mg hver 12. time	↓ 66%	↓ 62%

Bupropion metaboliseres hovedsagelig af CYP2B6. Samtidig administration af bupropion med gentagne doser af ritonavir forventes at formindske bupropion-niveauer. Disse effekter menes at repræsentere induktion af bupropion metabolisme. Den anbefalede dosis af bupropion skal imidlertid ikke overskrides, fordi ritonavir også er vist at hæmme CYP2B6 in vitro. I modsætning til lang tids administration af ritonavir, var der ingen signifikant interaktion med bupropion efter kort tids administration af lave doser af ritonavir (200 mg to gange dagligt i 2 dage), hvilket tyder på reduktion af bupropion koncentrationer kan begynde adskillige dage efter initiering af samtidig administration af ritonavir.

Steroider

Inhalations-, injektions- eller intranasal fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (i ovennævnte studie blev der registreret fald i plasmakortisolniveauer på 86 %), er rapporteret hos patienter, der får ritonavir og inhaleret eller intranasal fluticasonpropionat; lignende virkninger kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via CYP3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Samtidig administration af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker og disse glukokortikoider anbefales derfor ikke, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Endvidere kan det i tilfælde af behandlingsophør med glukokortikoider være nødvendigt, at nedtrapning sker gradvist over en længere periode.			
Dexamethason	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af dexamethason. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når dexamethason indgives sammen med ritonavir.			
Prednisolon	20 mg	200 mg hver 12. time	↑ 28%	↑ 9%
	Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når prednisolon indgives sammen med ritonavir. AUC for metaboliten prednisolon steg med 37 og 28 % efter henholdsvis 4 og 14 dage med ritonavir.			

Thyroideahormoner

Levothyroxin	Der er rapporteret postmarketing tilfælde, som indikerer en mulig interaktion mellem levothyroxin og produkter, der indeholder ritonavir. Thyroidea-stimulerende hormon (TSH) skal som minimum monitoreres hos patienter i behandling med levothyroxin den første måned efter start og/eller afslutning på ritonavir-behandling.			
--------------	--	--	--	--

ND: Ikke fastsat .

1. Baseret på en parallelgruppesammenligning.
2. Sulfamethoxazol blev indgivet sammen med trimethoprim.

Der er rapporteret hjertetilfælde og neurologiske bivirkninger i forbindelse med samtidig administration af ritonavir og disopyramid, mexiletin eller nefazodon. Muligheden for lægemiddelinteraktion kan ikke udelukkes.

Ud over de ovenfor anførte interaktioner bør der, da ritonavir i høj grad er proteinbundet, tages højde for en mulig øget terapeutisk virkning og toksisk virkning på grund af ændret proteinbinding af samtidig indgivne lægemidler.

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Vigtige oplysninger vedrørende lægemiddelinteraktioner, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, kan også findes i produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer.

Protonpumpe-hæmmere og H₂-receptor-antagonister: protonpumpe-hæmmere og H₂-receptor-antagonister (f.eks. omeprazol eller ranitidin) kan nedsætte koncentrationen af protease-hæmmere, som administreres samtidig. For særlig information vedrørende virkningen af samtidig administration af syrehæmmende midler, se produktresuméet for protease-hæmmeren, som administreres samtidig. Baseret på interaktionsstudie med ritonavir boostet protease-hæmmere (lopinavir/ritonavir, atazanavir) ændrer samtidig administration af omeprazol eller ranitidin ikke signifikant ritonavirs effekt som farmakokinetisk forstærker, selv om der er en mindre ændring af eksponering (omkring 6 - 18%).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Et stort antal (6100 levende fødsler) af gravide kvinder har været eksponeret for ritonavir under graviditet; af disse har 2800 levende fødsler været eksponeret i første trimester. Disse data refererer overvejende til eksponering, hvor ritonavir blev anvendt i kombinationsbehandling og ikke i terapeutiske ritonavir doser men i lavere doser som farmakokinetisk forstærker af andre PI-er. Disse data indikerer ingen øget forekomst af medfødte defekter sammenlignet med forekomsten fundet i populationsbaserede overvågningssystemer af fødselsdefekter. Dyredata har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Norvir kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.

Ritonavir giver alvorlige interaktioner med orale kontraktiva (OK-er). Derfor bør der anvendes en alternativ, effektiv og sikker kontractionsmetode under behandling.

Amning

Begrænsede offentligtgjorte data rapporterer, at ritonavir er til stede i modermælk.

Der er ingen oplysninger om virkningerne af ritonavir på det spædbarn, som ammes, eller virkningen af lægemidlet på mælkeproduktion. På grund af muligheden for (1) hiv-transmission (hos hiv-negative spædbørn), (2) udvikling af viral resistens (hos hiv-positive spædbørn) og (3) alvorlige bivirkninger hos et spædbarn, som ammes, anbefales det, at kvinder, som lever med hiv, undlader at amme deres spædbørn, hvis de får Norvir.

Fertilitet

Der foreligger ingen humandata om ritonavirs indvirkning på fertilitet. Dyrestudier indikerer ikke, at ritonavir har skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført studier af påvirkning af evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Svimmelhed er en kendt bivirkning, som der skal tages hensyn til, når man kører bil eller anvender maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Bivirkninger i forbindelse med anvendelse af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker afhænger af den konkrete samtidigt indgivne proteasehæmmer. For oplysninger om bivirkninger henvises til produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer.

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof

Bivirkninger hos voksne patienter fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, som har fået ritonavir alene eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, er gastrointestinale (inklusive diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter (øvre og nedre)), neurologiske forstyrrelser (inklusive paræstesi og oral paræstesi) samt træthed/asteni.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger af moderat til svær grad med en mulig eller sandsynlig relation til ritonavir er blevet rapporteret. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$). Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger, der er registreret med ikke kendt hyppighed, blev identificeret i forbindelse med postmarketing overvågning.

Bivirkninger i kliniske studier og postmarketing hos voksne patienter		
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Blod- og lymfesystem	Almindelig	Nedsat antal leukocytter, nedsat hæmoglobin, nedsat antal neutrofile celler, forhøjet antal eosinofile celler, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Forhøjet antal neutrofile celler
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed inklusive urticaria og ansigtsødem
	Sjælden	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, urica, ødem og perifert ødem, dehydrering (ofte forbundet med gastrointestinale symptomer)
	Ikke almindelig	Diabetes mellitus
	Sjælden	Hyperglykæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Dysgeusi, oral og perifer paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati
	Almindelig	Søvnløshed, angst, konfusion, opmærksomhedsforstyrrelser, synkope, krampeanfald

Øjne	Almindelig	Sløret syn
Hjerte	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, hypotension inklusive ortostatisk hypotension, perifer kuldefølelse
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Faryngitis, orofaryngeal smerte, hoste
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter (Øvre og nedre), kvalme, diarré (inklusive svær med elektrolytforstyrrelser), opkastning, dyspepsi
	Almindelig	Anoreksi, flatulens, mundsår, gastrointestinal blødning, gastroøsofageal refluks sygdom, pankreatit
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatitis inklusive øget AST, ALT, GGT), øget bilirubin i blodet (inklusive gulsot)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Pruritus, udslæt (inklusive erytematøst og makulopapuløst)
	Almindelig	Akne
	Sjælden	Stevens Johnson Syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi og rygsmerter
	Almindelig	Myosit, rhabdomyolyse, myalgi, myopati/forhøjet kreatinase
Nyre og urinveje	Almindelig	Øget vandladning, nedsat nyrefunktion (f.eks. oliguri, forhøjet kreatinin)
	Ikke almindelig	Akut nyresvigt
	Ikke kendt	Nephrolithiasis
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Udmattelse inklusive asteni, flushing, varmfølelse
	Almindelig	Feber, vægttab
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet amylase, nedsat fri og total-thyroxin
	Ikke almindelig	Forhøjet glucose, forhøjet magnesium, forhøjet alkalisk fosfatase

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Stigning i hepatiske aminotransferaser udover 5 gange den øvre normalgrænse, klinisk hepatitis og gulsot er set hos patienter som fik Norvir alene eller i kombination med andre retrovirale medikamenter.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis). Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Pankreatit er observeret hos patienter i behandling med ritonavir, herunder patienter, der udviklede hypertriglyceridæmi. I nogle tilfælde er der observeret letale forløb. Patienter med fremskreden hiv-sygdom kan have en risiko for forhøjede triglyceridværdier og pankreatit (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretroviral lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for Norvir hos børn på 2 år og ældre, svarer til den, der ses hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er begrænsede erfaringer med overdosering af ritonavir. I et klinisk studie tog en patient ritonavir i en dosis på 1500 mg/dag i to dage og meldte om paræstesi, der svandt efter at dosis blev sat ned. Et tilfælde af nyresvigt med eosinofili er rapporteret.

De tegn på toksicitet, der blev observeret hos dyr (mus og rotter), omfattede nedsat aktivitet, ataksi, dyspnø og tremor.

Behandling

Der er ingen specifik modgift mod en overdosis af ritonavir. Behandling af overdosering med ritonavir bør bestå i generelle forholdsregler såsom overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. På grund af opløselighedsegenskaberne og muligheden for transintestinal elimination foreslås det at behandling i forbindelse med overdosering bør omfatte maveudskyldning og administration af aktivt kul. Da ritonavir i udstrakt grad omsættes i leveren og er stærkt proteinbundet, vil dialyse ikke i væsentligt omfang kunne bidrage til udskillelse af stoffet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe antivirale midler til systemisk anvendelse, proteasehæmmere. ATC kode: J05AE03.

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker

Farmakokinetisk forstærkning via ritonavir er baseret på ritonavirs stærkt hæmmende virkning på CYP3A-medieret metabolisme. Graden af den forstærkende virkning er relateret til den metaboliske pathway for den samtidigt indgivne proteasehæmmer og dennes indvirkning på ritonavirs metabolisme. Maksimal hæmning af den samtidigt indgivne proteasehæmmers metabolisme opnås generelt med doser af ritonavir på mellem 100 mg dagligt og 200 mg to gange dagligt og afhænger af den samtidigt indgivne proteasehæmmer. For yderligere oplysninger om ritonavirs virkning på metabolismen af den samtidigt indgivne proteasehæmmer henvises til pkt. 4.5 samt til produktresuméet for den konkrete samtidigt indgivne proteasehæmmer.

Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof

Ritonavir er et oralt aktivt, peptidomimetisk stof, der hæmmer hiv-1 og hiv-2 aspartyl protease. Denne hæmning af hiv-proteasen bevirker at enzymet bliver ude af stand til at danne *gag-pol* polyprotein-precursor hvorved der dannes hivpartikler med umoden morfologi, der er ude af stand til at starte en ny omgang infektion. Ritonavir har selektiv affinitet for hivprotease og virker kun i ringe udstrækning hæmmende på humane aspartyl proteaser.

Ritonavir var den første proteasehæmmer (godkendt i 1996), hvis virkning blev påvist i et studie med kliniske effektmål. På grund af ritonavirs egenskaber med hensyn til at hæmme metabolisme er det imidlertid brugen af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker af andre proteasehæmmere, der er dominerende i klinisk praksis (se pkt. 4.2).

Effekt på elektrokardiogram

QTcF-intervallet blev evalueret i et randomiseret, placebo og aktiv (moxifloxacin 400 mg en gang dagligt) kontrolleret overkrydsnings-studie hos 45 raske voksne, med 10 målinger over 12 timer på dag 3. De maksimale gennemsnitlige (95% øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF fra placebo var 5,5 (7,6) for 400 mg ritonavir to gange dagligt. Eksposering af ritonavir dag 3 var tilnærmelsesvis 1,5 gange højere end den, som blev set med dosen 600 mg to gange dagligt ved steady state. Ingen individer oplevede en øgning i QTcF på ≥ 60 msek fra baseline eller et QTcF-interval, som oversteg den potentielt kliniske relevante grænse på 500 msek.

På dag 3 blev også set beskeden forlængelse af PR-intervallet hos individer, som fik ritonavir i det samme studie. De gennemsnitlige ændringer i PR-interval fra baseline strækker sig fra 11,0 til 24,0 msek i et interval på 12 timer efter dosen. Det maksimale PR-interval var 252 msek, og der blev ikke observeret nogen anden eller tredje grads hjerte-blokade (se punkt 4.4).

Resistens

Ritonavir-resistente isolater af hiv-1 er blevet selekteret *in vitro* og isoleret fra patienter i behandling med terapeutiske doser af ritonavir. Reduktion af ritonavirs antiretrovirale aktivitet er primært knyttet til proteasemutationerne V82A/F/T/S og I84V. Akkumulation af andre mutationer i proteasegenet (bl.a. ved positionerne 20, 33, 36, 46, 54, 71 og 90) kan også bidrage til resistens over for ritonavir. Som udgangspunkt, akkumuleres mutationer associeret med resistens over for ritonavir og muligheden for at vælge andre proteasehæmmere falder på grund af krydsresistens. Produktresuméet for andre proteasehæmmere eller andre officielle opdateringer bør konsulteres med hensyn til konkrete oplysninger vedrørende proteasemutationer associeret med nedsat respons på disse stoffer.

Kliniske farmakodynamiske data

Ritonavirs virkning (alene eller sammen med andre antiretrovirale stoffer) på biologiske markører på sygdomsaktivitet, f.eks. CD4 celletælling og viralt RNA, blev vurderet i flere studier, hvori der indgik hiv-1 smittede patienter. Følgende studier er de vigtigste:

Voksne

Et kontrolleret studie afsluttet i 1996 med ritonavir som supplerende behandling hos hiv-1 patienter efter intensiv forudgående behandling med nukleoside analoger og CD4 celletal ≤ 100 celler/ μl viste et fald i dødeligheden og AIDS definerende begivenheder. Den gennemsnitlige ændring fra basis i løbet af 16 uger for hiv-RNA-niveauerne var $-0,79 \log_{10}$ (maksimalt gennemsnitlige fald: $1,29 \log_{10}$) i ritonavirgruppen sammenlignet med $-0,01 \log_{10}$ i kontrolgruppen. De oftest anvendte nukleosider i dette studie var zidovudin, stavudin, didanosin og zalcitabin.

I et studie afsluttet i 1996 med patienter med mindre fremskredet hiv-1 (CD4 200-500 celler/ μl) uden forudgående antiretroviral behandling, medførte ritonavir sammen med zidovudin eller alene nedsat viralbelastning i plasma og forøget CD4 tal. Gennemsnitsændringen fra basis i løbet af 48 uger for hiv-RNA var $-0,88 \log_{10}$ for ritonavirgruppen i forhold til $-0,66 \log_{10}$ for den gruppe, der fik ritonavir+zidovudin og sammenlignet med $-0,42 \log_{10}$ for zidovudingruppen.

Fortsat administration af ritonavir bør vurderes med undersøgelse for virusbelastning på grund af muligheden for udvikling af resistens, som beskrevet i 4.1.

Pædiatrisk anvendelse

I et åbent studie afsluttet i 1998 med hiv-smittede, klinisk stabile børn ses en signifikant forskel ($p = 0,03$) i de påviselige RNA-niveauer efter en 48 ugers triple-behandling (ritonavir + zidovudine + lamivudine).

I et studie afsluttet i 2003 fik 50 hiv-1-inficerede børn i alderen 4 uger til 2 år, der ikke tidligere havde fået proteasehæmmer og lamivudin, 350 eller 450 mg/m^2 ritonavir hver 12. time sammen med 160 mg/m^2 zidovudin hver 8. time og 4 mg/kg lamivudin hver 12. time. I intent-to-treat analyser opnåede 72 % og 36 % af patienterne reduktion i plasma hiv-1 RNA på ≤ 400 kopier/ml i henholdsvis uge 16 og 104. Der var stort set samme respons for begge dosisregimer og på tværs af patientaldre.

I et studie afsluttet i 2000 fik 76 hiv-1 inficerede børn i alderen fra 6 måneder til 12 år, som var proteasehæmmer-naive og naive overfor lamivudin og/eller stavudin, ritonavir 350 eller 450 mg/m^2 hver 12. time indgivet sammen med lamivudin og stavudin. I intention-to-treat opnåede henholdsvis 50% og 57% af patienterne i dosisgrupperne 350 og 450 mg/m^2 reduktion i plasma-hiv-1 RNA til ≤ 400 kopier/ml ved uge 48.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Der findes ingen parenteral formulering af ritonavir, og derfor er omfanget af absorption og den absolutte biotilgængelighed ikke målt. Ritonavirs farmakokinetik ved flergangsdosering er blevet undersøgt i ikke-fastende hiv-positive voksne frivillige forsøgspersoner. Ved flergangsdosering er ritonavir-akkumuleringen en smule mindre end forventet ud fra en enkelt dosis på grund af en tids- og dosisafhængig øgning i den tilsyneladende clearance (Cl/F). De laveste koncentrationer af ritonavir falder med tiden, muligvis på grund af enzyminduktion, men syntes at stabilisere sig efter 2 uger. Tiden til maksimumkoncentration (T_{max}) forblev konstant på hen ved 4 timer ved øget dosering. Nyreclearance udgjorde i gennemsnit mindre end 0,1 l/t og var relativt konstant i doseringsintervallet.

I nedenstående tabel vises de farmakokinetiske parametre, der er observeret med forskellige doseringsregimer med ritonavir alene. Plasmakoncentrationen af ritonavir efter administration af en enkelt 100 mg tablet er den samme som efter en 100 mg blød gelatine kapsel efter fødeindtagelse.

Doseringregime med ritonavir					
	100 mg én gang dagligt	100 mg to gange dagligt ¹	200 mg én gang dagligt	200 mg to gange dagligt	600 mg to gange dagligt
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC ₁₂ eller 24 (µg•t/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (t)	~5	~5	~4	~8	~3 til 5
Cl/F (l/t)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Værdier udtrykt som geometriske middelværdier. Bemærk: ritonavir blev doseret efter et måltid for alle anførte regimer.

Virkning af føde på oral absorption

Føde nedsætter biotilgængeligheden af Norvir-tabletten lidt. Administration af en enkelt 100 mg Norvir-tablet med et moderat fedt måltid (857 kcal, 31% kalorier fra fedt) eller et fedtrigt måltid (907 kcal, 52% kalorier fra fedt) blev sat i forbindelse med et gennemsnitlig fald på 20-23% i ritonavir AUC og C_{max} .

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen af ritonavir (V_B/F) er ca. 20-40 l efter en enkelt 600 mg dosis. Ritonavirs binding til humane plasmaproteiner er ca. 98-99% og er konstant inden for koncentrationsområdet 1,0 – 100 µg/ml. Ritonavir binder til både humant surt alfa 1-glykoprotein (AAG) og humant serumalbumin (HSA) med sammenlignelig affinitet.

Vævsdistributionsstudier med ¹⁴C-mærket ritonavir i rotter har vist, at lever, binyrer, pankreas, nyrer og thyreoidea indeholdt den højeste koncentration af ritonavir. Et forhold mellem væv og plasma på ca. 1 målt i rotters lymfekirtler viser, at ritonavir fordeler sig i lymfævæv. Ritonavir trænger minimalt igennem til hjernen.

Biotransformation

Det er konstateret, at ritonavir i stor udstrækning metaboliseres af det hepatiske cytokrom P450-system, især af isoenzym CYP3A-familien og i mindre udstrækning af CYP2D6-isoformen. Dyrestudier samt *in vitro*-studie med humane hepatiske mikrosomer har vist, at ritonavir hovedsagelig metaboliseres oxidativt. Der er identificeret fire metabolitter af ritonavir hos mennesker. Isopropylthiazol oxidationsmetabolitten (M-2) er den vigtigste metabolit og har en antiviral aktivitet, der ligner moderstoffets. Men AUC for M-2 metabolitten var ca. 3 % af moderstoffets AUC.

Lave doser af ritonavir har vist sig at have betydelig virkning på andre proteasehæmmers farmakokinetik (og andre produkter metaboliseret via CYP3A4), og andre proteasehæmmere kan påvirke ritonavirs farmakokinetik (se pkt. 4.5).

Elimination

Humane studier med radiomærket ritonavir har vist, at udskillelsen af ritonavir hovedsagelig sker via lever-/galdesystemet; ca. 86 % af radiomærkningen blev genfundet i fæces, hvoraf en del anses for at være uabsorberet ritonavir. I disse studier fandtes udskillelse via nyrerne ikke at være en vigtig vej til udskillelse af ritonavir. Dette var i overensstemmelse med observationerne i dyrestudier.

Særlige populationer

Der blev ikke konstateret nogen klinisk betydningsfuld forskel i AUC eller C_{max} mellem mænd og kvinder. Ritonavirs farmakokinetiske parametre var ikke statistisk signifikant associeret med legemsvægt eller fedtfri kropsmasse. Ritonavir plasma-eksponering hos patienter på 50 – 70 år doseret

med 100 mg i kombination med lopinavir eller i højere doser ved fravær af andre protease-hæmmere, er sammenlignelig med, hvad der observeres hos yngre voksne.

Patienter med nedsat leverfunktion

Efter gentagen dosering af ritanovir til raske frivillige (500 mg to gange dagligt) og patienter med mild til moderat svækket leverfunktion (400 mg to gange daglig) var dosiseksponeringen af ritanovir efter normalisering af dosis ikke signifikant forskellig i de to grupper.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ritonavirs farmakokinetiske parametre er ikke undersøgt hos patienter med svækket nyrefunktion. Eftersom nyreclearance af ritanovir er minimal, forventes der imidlertid ingen ændringer i kroppens samlede clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatriske patienter

Ritonavirs steady-state farmakokinetiske parametre er blevet undersøgt hos hiv-inficerede børn over 2 år, som fik doser fra 250 mg/m² to gange dagligt til 400 mg/m² to gange dagligt. De opnåede koncentrationer af ritanovir efter 350 til 400 mg/m² to gange dagligt hos pædiatriske patienter var sammenlignelige med de koncentrationer, der blev opnået hos voksne, som fik 600 mg (ca. 330 mg/m²) to gange dagligt. På tværs af dosisgrupper var oral clearance (CL/F/m²) af ritanovir ca. 1,5 til 1,7 gange hurtigere hos pædiatriske patienter over 2 år end hos voksne forsøgspersoner.

Ritonavirs steady-state farmakokinetiske parametre blev undersøgt hos hiv-inficerede børn under 2 år, som fik doser fra 350 til 450 mg/m² to gange dagligt. De opnåede koncentrationer af ritanovir i dette studie var meget variable og noget lavere end de koncentrationer, der blev opnået hos voksne, som fik 600 mg (ca. 330 mg/m²) to gange dagligt. På tværs af dosisgrupper var oral clearance (CL/F/m²) af ritanovir faldt med alder med middelværdier på 9,0 l/t/m² hos børn på under 3 måneder, 7,8 l/t/m² hos børn på mellem 3 og 6 måneder og 4,4 l/t/m² hos børn på mellem 6 og 24 måneder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsundersøgelser med gentagen administration i dyr har påvist de vigtigste målorganer som værende lever, nethinde, thyreoidea og nyrer. Leverforandringer omfattede hepatocellulære, biliære og fagocyterende elementer og ledsagedes af en stigning i leverenzymen. Hyperplasi af nethindens pigmentepitel og nedbrydning af nethinden er forekommet i alle de undersøgelser på gnavere, der er foretaget med ritanovir, men er ikke set i hunde. Ultrastrukturelle tegn antyder, at disse ændringer i nethinden kan være en følge af fosfolipidose. Kliniske undersøgelser viste imidlertid ingen klinisk betydningsfulde øjenforandringer hos mennesker på grund af medikamentet. Alle thyreoideaforandringer var reversible efter ophør med indtagelse af medikamentet. Kliniske undersøgelser hos mennesker har ikke påvist nogen ændring af klinisk betydning i thyreoideafunktionsundersøgelser. Nyreforandringer, herunder tubulær degeneration, kronisk inflammation og proteinuri er påvist i rotter og menes at være forårsaget af en artsspecifik, spontan sygdom. Der er desuden ikke bemærket klinisk betydningsfulde nyreforandringer i kliniske undersøgelser.

Toksisk påvirkning af rotters udvikling (fosterdødelighed, nedsat fostervægt, forsinket knogledannelse og ændringer i de indre organer, herunder forsinket testis retention) fandtes hovedsaglig ved en maternelt toksisk dosis. Toksisk påvirkning af kaniners udvikling (fosterdødelighed, fald i kuldstørrelse og nedsat fostervægt) fandtes ved en maternelt toksisk dosis.

Ritanovir er ikke fundet at være mutagent eller klastogent i en serie af *in vitro* og *in vivo* målinger, herunder Ames bakterielle tilbagemutationsmåling ved hjælp af *S. typhimurium* og *E.coli*, muselymfomtesten, musmikronukleustesten og måling af kromosomændringer i humane lymfocytter.

Langtids-karcinogenicitetsundersøgelser på mus og rotter har vist et tumorgent potentiale hos disse arter, som ikke anses at være relevant for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tablet:

Copovidon
Sorbitanlaurat
Calciumhydrogenphosphat, vandfri
Kolloid silica, vandfri
Natriumstearylfumarat

Filmovertræk:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogoler
Hydroxypropylcellulose
Talcum
Kolloid silica, vandfri
Polysorbat 80

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende temperaturer for for dette lægemiddel.
Opbevares i den original flaske for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Norvir-tabletter udleveres i hvide polyethylen (HDPE) beholdere med polypropylenlåg.

Der er tre pakningsstørrelser tilgængelige af Norvir-tabletter:

- 1 beholder med 30 tabletter
- 1 beholder med 60 tabletter
- Multipakning, som indeholder 90 (3 beholdere á 30) filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for boprtskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/016/005-007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 26. august 1996

Dato for seneste fornyelse: 26. august 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Filmovertrukne tabletter og pulver til oral suspension

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland

Pulver til oral suspension

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en PSUR og for datering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
NORVIR PULVER TIL ORAL SUSPENSION - - Karton indeholdende 30 breve, som hver indeholder 100 mg ritonavir

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Norvir 100 mg pulver til oral suspension
ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 100 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 breve med pulver til oral suspension
Kartonen indeholder også 1 blande-kop og 2 orale doseringsprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG AMINISTARTIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 30°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/016/009

13. FREMSTILLERENS BATCH NUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Norvir 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

NORVIR PULVER TIL ORAL SUSPENSION - Brev etikettekst

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Norvir 100 mg pulver til oral suspension
ritonavir

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCH NUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

NORVIR FILMOVERTRUKNE TABLETTER Karton med blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Norvir 100 mg, filmovertrukne tabletter
ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg ritonavir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.
Norvir tabletter skal indtages sammen med mad.
Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Børnesikret lukning

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/016/005
EU/1/96/016/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Norvir 100 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

NORVIR FILMOVERTRUKNE TABLETTER Beholder etiket
tekst

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Norvir 100 mg, filmovertrukne tabletter
ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg ritonavir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/016/005
EU/1/96/016/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

NORVIR FILMOVERTRUKNE TABLETTER Multipakning som indeholder 90 (3 beholdere a 30) filmovertrukne tabletter med blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Norvir 100 mg, filmovertrukne tabletter
ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg ritonavir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 90 tabletter (3 beholdere af 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.
Norvir tabletter skal indtages sammen med mad.
Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Børnesikret lukning

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/016/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Norvir 100 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

NORVIR FILMOVERTRUKNE TABLETTER FLASKE ETIKET TEKST- 3 BEHOLDERE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Norvir 100 mg, filmovertrukne tabletter
ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg ritonavir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/016/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Norvir 100 mg pulver til oral suspension ritonavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger for dig eller dit barn.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Norvir til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her (se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Norvir
3. Sådan skal du tage Norvir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Norvir indeholder det aktive stof ritonavir. Norvir er en proteasehæmmer, som anvendes til at kontrollere hiv-infektion. Norvir anvendes i kombination med andre lægemidler mod hiv (antiretrovirale lægemidler) til at kontrollere hiv-infektion. Din læge vil drøfte med dig, hvilken kombination af lægemidler der er bedst for dig.

Norvir bruges til børn på 2 år og derover, unge og voksne, som er inficeret med hiv, den virus som forårsager AIDS.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Norvir

Tag ikke Norvir

- hvis du er allergisk over for ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Norvir (se punkt 6).
- hvis du har alvorlige leversygdomme.
- hvis du for øjeblikket tager ét eller flere af følgende lægemidler:
 - astemizol eller terfenadin (lægemidler, der ofte anvendes til behandling af overfølsomhedssymptomer, og som måske kan fås uden recept);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enacainid, flecainid, propafenon, kinidin (bruges mod uregelmæssig hjerterytme);
 - dihydroergotamin, ergotamin (bruges mod migræne);
 - ergonovin, methylegonovin (bruges til at standse voldsom blødning, som kan forekomme efter en fødsel eller abort);
 - clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam eller oral (taget gennem munden) midazolam (bruges til at hjælpe dig med at sove og/eller mod angst);
 - clozapin, pimozid, (bruges mod unormale tanker eller følelser);

- quetiapin (bruges til behandling af skizofreni, bipolar lidelse (manio-depressiv lidelse) og depression);
- lurasidon (bruges til behandling af depression);
- ranolazin (bruges til behandling af kronisk smerte i brystet [angina]);
- pethidin, piroxicam, propoxyphen (bruges mod smerter);
- cisaprid (bruges mod visse maveproblemer);
- rifabutin (bruges til forebyggelse og behandling af visse infektioner)*;
- voriconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)*;
- simvastatin, lovastatin (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- neratinib (bruges til at behandle brystkræft);
- lomitapid (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- alfuzosin (bruges mod forstørret prostata);
- fusidinsyre (bruges til behandling af bakterielle infektioner);
- sildenafil, hvis du har en lungesygdom kaldet pulmonal hypertension, der vanskeliggør vejrtrækningen. Patienter, som ikke lider af denne sygdom, kan tage sildenafil mod rejsningsbesvær (manglende evne til at få rejsning af penis), hvis deres læge følger dem nøje (se punktet **Brug af anden sammen med medicin**);
- avanafil eller vardenafil (brugt til behandling af rejsningsbesvær);
- colchicin (bruges til behandling af urinsyregigt) hvis du har problemer med nyre og/eller lever (se sektionen vedrørende **Brug af anden medicin sammen med Norvir**);
- præparater, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), da dette kan forhindre Norvir i at virke på den rette måde. Perikon er et naturlægemiddel, som du kan få i håndkøb.

* Din læge kan beslutte, at du kan tage rifabutin og/eller voriconazol sammen med en booster-dosis (lavere dosis) af Norvir, men du må ikke tage en fuld dosis Norvir sammen med disse to lægemidler.

Hvis du i øjeblikket tager ét eller flere af disse lægemidler, skal du rådføre dig med din læge om at skifte til et andet lægemiddel, medens du tager Norvir.

Læs også listen over lægemidler under punktet 'Brug af anden medicin sammen med Norvir' til anvendelse sammen med visse andre lægemidler, som kræver, at der udvises særlig forsigtighed.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Norvir.

Vigtig information

- Hvis du tager Norvir sammen med anden antiretroviral medicin, er det vigtigt, at du også omhyggeligt læser de indlægssedler, som følger med den anden medicin. Der kan være yderligere oplysninger i disse indlægssedler om situationer, hvor Norvir bør undgås. Hvis du har yderligere spørgsmål om Norvir (ritonavir) eller den anden ordinerede medicin, skal du spørge din læge eller på apoteket.
- Norvir helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS.
- Personer, der tager Norvir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion eller AIDS. Det er derfor vigtigt, at din læge følger dig nøje, mens du tager Norvir.

Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft:

- **leversygdom.**
- **hepatitis B eller C** og er i behandling med en kombination af antiretrovirale lægemidler, da du i så fald er i større risiko for at få en alvorlig og muligvis livstruende reaktion på grund af

indvirkningen på leveren. Det kan være nødvendigt at kontrollere din leverfunktion ved regelmæssige blodprøver.

- **hæmofili**, da der er rapporteret om forøget blødning hos patienter med hæmofili, der tager denne type medicin, som kaldes proteasehæmmere. Årsagen hertil er ikke kendt. Du kan få brug for yderligere medicin til at hjælpe dit blod med at koagulere (faktor VIII) og kontrollere en eventuel blødning.
- **rejsningsbesvær, da medicin, der bruges mod dette, kan forårsage hypotension og forlænget erektion.**
- **sukkersyge (diabetes)**, da der har været rapporteret om forværring eller udvikling af diabetes (diabetes mellitus) hos nogle patienter i behandling med proteasehæmmere.
- **nyresygdom**, da det kan være nødvendigt for din læge at tjekke dosis af den anden medicin (såsom proteasehæmmere).

Fortæl det til lægen, hvis du oplever:

- **diarré eller opkastning**, der ikke bliver bedre (som er vedvarende), da dette kan mindske virkningen af de lægemidler, du tager.
- **kvalme, opkastning eller mavesmerter**, da dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis). Nogle patienter, som tager Norvir, kan udvikle alvorlige problemer med bugspytkirtlen. Fortæl det til lægen hurtigst muligt, hvis dette gør sig gældende for dig.
- **symptomer på infektion** – informér omgående din læge. Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS), som påbegynder anti-hiv-behandling, kan der forekomme symptomer på infektioner, som de har haft på et tidligere tidspunkt, og som de måske ikke engang var klar over, at de havde haft. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således hjælper kroppen med at bekæmpe infektionerne. Foruden opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet går til angreb på rask kropsvæv) også forekomme efter, at du er startet på at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen. Hvis du bemærker nogen symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed som starter i hænder og fødder og bevæger sig op gennem kroppen, hjertebanken, kramper eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte din læge for at få den nødvendige behandling.
- **stivhed, ømhed og smerter i led** (især i hofte, knæ og skulder) og bevægelsesbesvær, da dette kan være et tegn på en lidelse, som kan nedbryde knoglerne (knoglenekrose). Nogle patienter, som tager flere antiretrovirale lægemidler samtidigt, kan udvikle denne sygdom.
- **smerter eller ømhed i musklerne samt muskelsvækkelse**, især ved samtidig anvendelse af antiretroviral behandling, herunder proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Muskellidelserne har i sjældne tilfælde været alvorlige. (Se punkt 4 **Bivirkninger**)
- **svimmelhed, besvimelsesanfald eller unormal hjerterytme**. Nogle patienter, som tager Norvir, kan få ændringer i elektrokardiogrammet (ekg). Fortæl det til lægen, hvis du har en hjertefejl eller overledningsforstyrrelser i hjertet.
- hvis du har nogen andre bekymringer med hensyn til helbredet, bør du drøfte dem med din læge så hurtigt som muligt.

Børn og unge

Norvir anbefales ikke til børn under 2 år.

Brug af anden medicin sammen med Norvir

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, herunder lægemidler uden recept. Der er nogle lægemidler, som du slet ikke må tage sammen med

Norvir. Disse lægemidler er anført tidligere under punkt 2 i afsnittet 'Tag ikke Norvir'. Der er visse andre lægemidler, der kun må anvendes under særlige omstændigheder som beskrevet nedenfor.

Følgende advarsler gælder, når Norvir tages i fuld dosis. Advarslerne kan dog også gælde i tilfælde, hvor Norvir tages i lavere doser (boosterdoser) sammen med andre lægemidler.

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af nedenstående lægemidler, da der i så fald skal udvises særlig forsigtighed.

- **Sildenafil eller tadalafil** mod rejsningsbesvær (manglende evne til at få rejsning af penis). Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis og/eller hyppigheden af brugen af disse lægemidler for at undgå hypotension og forlænget erektion. Du må ikke tage Norvir, hvis du tager sildenafil mod forhøjet tryk i lungernes blodkar (pulmonal hypertension) (se også punkt 2. **Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Norvir**). Fortæl din læge, hvis du tager tadalafil mod pulmonal hypertension.
- **Colchicin** (mod urinsyreigt), da Norvir kan øge niveauet af dette lægemiddel i blodet. Du må ikke tage Norvir sammen med colchicin, hvis du har problemer med nyre og/eller lever (se også 'Tag ikke Norvir' ovenfor).
- **Digoxin** (hjertemedicin). Din læge kan være nødt til at justere dosen af digoxin og følge dig nøje, mens du tager digoxin og Norvir, for at undgå hjerteproblemer.
- **Hormonelle præventionsmidler**, som indeholder ethinylestradiol, da Norvir kan mindske disse lægemidlers virkning. Det anbefales derfor i stedet at anvende kondom eller en anden ikke-hormonel præventionsform. Der kan desuden forekomme uregelmæssig blødning fra livmoderen, hvis Norvir tages sammen med hormonelle præventionsmidler, som indeholder ethinylestradiol.
- **Atorvastatin eller rosuvastatin** (mod for højt kolesteroltal), da Norvir kan øge niveauerne af disse lægemidler i blodet. Tal med din læge, inden du tager nogen former for kolesterolsænkende lægemidler sammen med Norvir (se også punktet '**Tag ikke Norvir**' ovenfor).
- **Steroider** (f.eks. dexamethason, fluticasonpropionat, prednisolon, triamcinolon), da Norvir kan øge niveauerne af disse lægemidler i blodet, hvilket kan føre til Cushings syndrom (udvikling af 'måneansigt') og nedsætte produktionen af hormonet kortisol. Din læge vil muligvis reducere steroiddosen eller følge dine bivirkninger nøje.
- **Trazodon** (et lægemiddel mod depression), da uønskede bivirkninger såsom kvalme, svimmelhed, lavt blodtryk og besvimelse kan forekomme, når det tages sammen med Norvir.
- **Rifampicin og saquinavir** (anvendes i behandlingen af henholdsvis tuberkulose og hiv), da der kan forekomme alvorlig leverskade, når de tages sammen med Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (bruges til pulmonal hypertension) da Norvir kan forhøje koncentrationen af denne medicin i blodet.

Der er lægemidler, som helst ikke skal blandes med Norvir, fordi deres virkning kan øges eller nedsættes, når de tages sammen. I nogle tilfælde kan lægen være nødt til at udføre bestemte test, ændre dosis eller undersøge dig regelmæssigt. Det er grunden til, at du skal informere din læge, hvis du tager nogen form for lægemidler, herunder dem, du selv har købt, eller naturlægemidler, men det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- amfetamin eller derivater heraf
- antibiotika (f.eks. erythromycin, clarithromycin);
- lægemidler mod kræft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apulamid, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristin, vinblastin);
- lægemidler, der anvendes til behandling af lavt antal blodplader i blodet (f.eks. fostamatinib);
- blodfortyndende lægemidler (f.eks. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- lægemidler mod depression (f.eks. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon);
- lægemidler mod svamp (f.eks. ketoconazol, itraconazol);
- antihistaminer (f.eks. loratidin, fexofenadin);

- antiretrovirale lægemidler, herunder hiv-proteasehæmmere (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI) delavirdin, efavirenz, nevirapin) og andre (didanosin, maraviroc, raltegravir, zidovudin);
- lægemiddel mod tuberkulose (bedaquilin og delamanid);
- antivirale midler, som bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus-infektion hos voksne (f.eks. glecaprevir/pibrentasvir og simeprevir);
- lægemidler mod angst, buspiron;
- lægemidler mod astma, theophyllin, salmeterol;
- atovaquon, der er et lægemiddel, som anvendes til behandling af en specifik type lungebetændelse og malaria;
- buprenorphin, der er et lægemiddel, som anvendes til behandling af kroniske smerter;
- bupropion, der er et lægemiddel, som anvendes til at hjælpe dig med at holde op med at ryge;
- lægemidler mod epilepsi (f.eks. carbamazepin, divalproex, lamotrigin, phenytoin);
- hjertemedicin (f.eks. disopyramid, mexiletin og calciumantagonister såsom amlodipin, diltiazem og nifedipin);
- lægemidler med indvirkning på immunsystemet (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, everolimus);
- levothyroxin (bruges til at behandle problemer med skjoldbruskkirtlen);
- morfin og morphinlignende lægemidler, der anvendes til behandling af stærke smerter (f.eks. methadon, fentanyl);
- sovepiller (f.eks. alprazolam, zolpidem) og endvidere midazolam indgivet med injektion;
- lægemidler til behandling af psykotiske tilstande (f.eks. haloperidol, risperidon, thioridazin);
- colchicin, til behandling af gigt.

Der er nogle lægemidler, som du slet ikke må tage sammen med Norvir. Disse lægemidler er anført tidligere under punkt 2 i afsnittet 'Tag ikke Norvir'.

Brug af Norvir sammen med mad og drikke

Se punkt 3.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, er det meget vigtigt, at du spørger din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der findes en stor mængde af oplysninger om brugen af ritonavir (det aktive stof i Norvir) under graviditet. Efter de første tre måneder af graviditeten fik gravide kvinder gennemgående ritonavir i en lavere dosis (boosterdosis) sammen med andre proteasehæmmere. Norvir synes ikke at øge risikoen for medfødte misdannelser sammenlignet med den generelle population.

Amning anbefales ikke hos kvinder, som lever med hiv, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Norvir kan medføre svimmelhed. Hvis du bliver svimmel, må du ikke køre bil, motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Norvir

Tag altid denne medicin nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Tag denne medicin en eller to gange dagligt sammen med mad.

For doser på præcis 100 mg (100, 200, 300, 400, 500, eller 600 mg) hældes hele indholdet af hvert brev på blød mad (æblemos eller vanille budding) eller, der blandes med en lille mængde væske (vand, kakaomælk eller modermælkerstatning), og hele portionen indtages.

For doser mindre end 100 mg eller doser, som ligger imellem 100 mg mængderne, blandes hele indholdet af hvert brev med en væske og herefter doseres med det relevante ml volumen, som din læge har fortalt dig ved brug af den orale doseringsprøjte.

Ved administration med ernæringssonde, følges instruktionerne ” Hvordan udmåler jeg den korrekte dosis af Norvir pulver til oral suspension blandet med væske ?” Brug vand til blanding med medicinen og følg instruktionen for ernæringssonden ved administration af lægemidlet.

Den sædvanlige dosis er:

- Hvis Norvir bruges til at booste virkningen af andre anti-hiv-lægemidler, er den typiske dosis til voksne 1 eller 2 breve én eller to gange dagligt. Se indlægssedlen til den anti-hiv-medicin, Norvir gives i kombination med, for mere detaljerede anbefalinger om dosis, herunder doser til børn.
- Hvis din læge ordinerer en fuld dosis, kan voksne patienter begynde med en dosis på 3 breve om morgenen og 3 breve 12 timer senere, hvilket gradvist øges i en periode på højst 14 dage til den fulde dosis på 6 breve to gange dagligt. Børn (2-12 år) starter med en lavere dosis end denne og fortsætter op til den maksimalt tilladte dosis for deres størrelse.

Din læge vil vejlede dig om den dosis, du skal tage.

Norvir skal tages hver dag for at medvirke til at kontrollere din hiv-infektion, uanset hvor meget bedre tilpas du føler dig. Hvis en bivirkning forhindrer dig i at tage Norvir, skal du straks kontakte lægen. I perioder med diarré kan din læge beslutte, at ekstra kontrol er nødvendig.

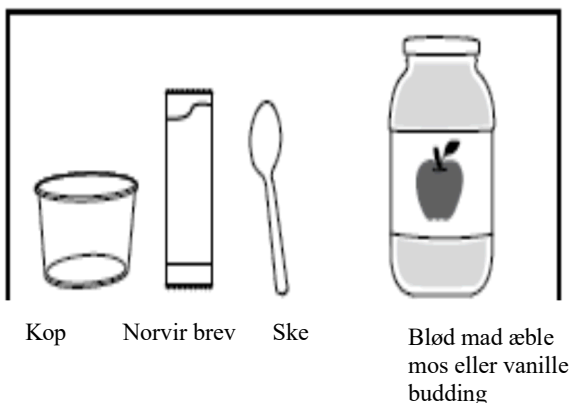
Sørg altid for at have tilstrækkeligt med Norvir på lager, så du ikke løber tør. Når du er på rejse eller skal indlægges på hospitalet, skal du sørge for at have tilstrækkeligt med Norvir, indtil du kan få en ny forsyning.

Norvir pulver til oral suspension har en længerevarende eftersmag. Den bitre smag af Norvir pulver til oral suspension kan mindskes, hvis jordnøddesmør (peanut butter), chokoladesmørepålæg med hasselnød eller solbærsaft indtages straks efter administration af dosis.

Tilbered kun en dosis af gangen ved at anvende det korrekte antal breve. Når pulveret blandes med mad eller væske, skal du sørge for at hele dosis tages indenfor 2 timer. Bland ikke Norvir med noget andet uden først at tale med din læge eller apotekspersonalet.

Hvordan udmåler jeg den korrekte dosis af Norvir pulver til oral suspension blandet med mad (helt brev)?

Følg vejledningen nedenfor:



Figur 1

Trin 1. Før blanding af en dosis Norvir, findes følgende ting frem: (se figur 1).

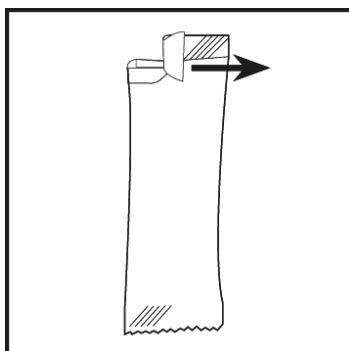
Trin 2. Kontrollér antallet af ordinerede breve eller spørg din læge eller apotekspersonalet.

Trin 3. Inden blande-koppen bruges første gang, skal koppen vaskes i varmt vand og opvaskemiddel. Skyl den, og lad den lufttørre.



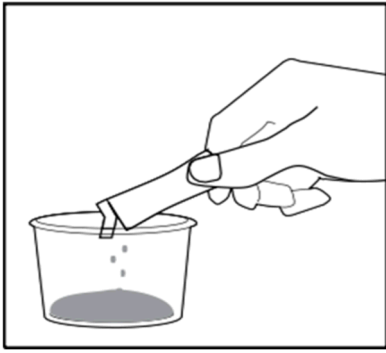
Figur 2

Trin 4. Anbring en lille mængde blød mad (æblemos eller vanille budding) i en kop (se figur 2).

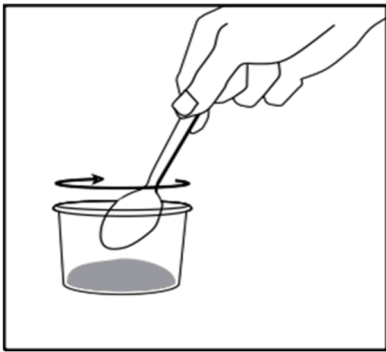


Figur 3

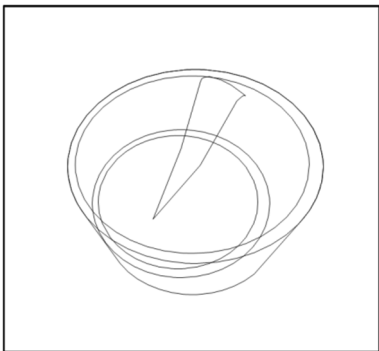
Trin 5. Riv brevet op (se figur 3).



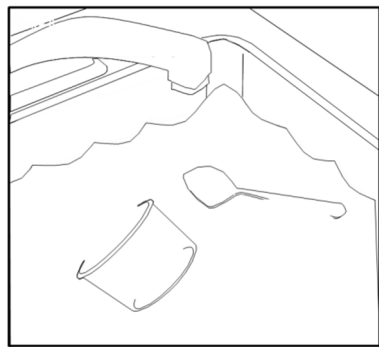
Figur 4



Figur 5



Figur 6



Figur 7

Trin 6. Hæl ALT pulver fra brevet på maden (se figur 4).

Trin 7. Bland grundigt (se figur 5).

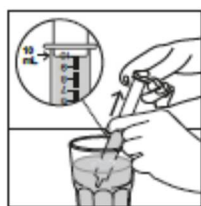
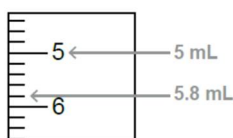
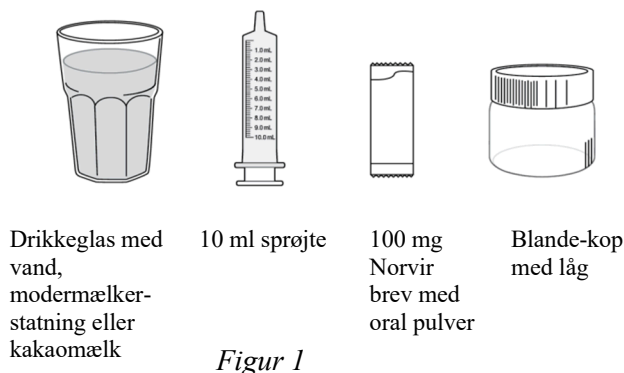
Trin 8. Giv portionen til patienten.

Trin 9. HELE portionen skal spises (se figur 6). Hvis der er en rest pulver tilbage, tilføjes flere skefulde med mad og det gives til patienten. *Anvendes indenfor 2 timer.*

Trin 10. Smid det tomme brev ud. Vask og aftør området hvor medicinen er tilberedt. Vask straks skeen og koppen i varmt vand og opvaskemiddel (se figur 7). Skyl og lad det lufttørre.

Hvordan udmåler jeg den korrekte dosis af Norvir pulver til oral suspension blandet med væske?

Følg vejledningen nedenfor:



Figur 2

Du har brug for

Før blanding af en dosis Norvir, findes følgende ting frem vist på figur 1.

Du kan få brug for mere end 1 brev til hver dosis. Kontrollér etiketten på kartonen eller spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om. Hvis du har brug for mere end 1 brev, gentages alle trin med hvert brev.

Anvendelse af sprøjten

Inden doseringsprøjten bruges første gang, skal sprøjten vaskes i varmt vand og opvaskemiddel. Skyl den, og lad den lufttørre.

Aflæsning af skalaen

- Hver milliliter (ml) vises som et nummer med en stor linie.
- Hver 0,2 ml vises som en mindre linie mellem numrene.

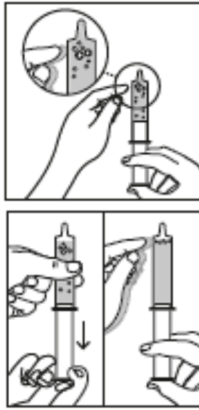
Kontrollér sprøjten inden brug hver gang

Du skal bruge en ny sprøjte, hvis:

- du ikke kan rengøre sprøjten
- du ikke kan aflæse skalaen
- du ikke kan bevæge stemplet
- sprøjten er beskadiget eller utæt.

Trin 1. Fyldning af sprøjten

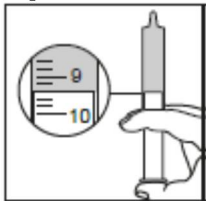
- Pres stemplet helt ind i sprøjten.
- Anbring sprøjtes spids i væsken.
- Træk langsomt stemplet op til mærket ved 10 ml på sprøjten (se figur 2).



Trin 2. Pres eventuelle bobler til spidsen af sprøjten

- Hold sprøjten med spidsen pegende opad.
- Bank på sprøjten med din anden hånd. Dette vil bevæge eventuelle bobler mod spidsen.
- Træk stemplet ned.
Pas dog på ikke at trække stemplet helt ud.
- Bank på sprøjten igen. Dette vil hjælpe med til at opløse boblerne og sikre, at de alle er i spidsen (se figur 3).

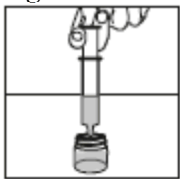
Figur 3



Trin 3. Afmåling af væsken

- Hold sprøjten pegende op.
- Pres langsomt stemplet opad indtil toppen af stemplet er ved 9,4 ml – det vil fjerne eventuelle bobler fra sprøjten (se figur 4).

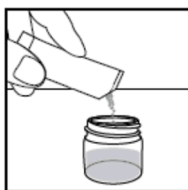
Figur 4



Trin 4. Tømning af sprøjten

- Pres langsomt på stemplet for at tømme væsken fra sprøjten ned i blande-koppen (se figur 5).

Figur 5



Trin 5. Hæld pulveret i koppen

- Riv brevet op.
- Hæl ALT pulveret ned i blande-koppen.
- Kontrollér at brevet er tomt.

Figur 6

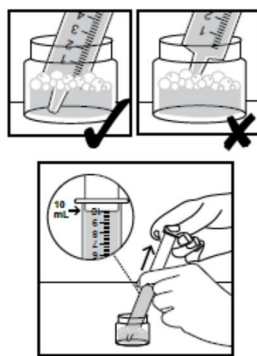
Pas på ikke at spilde noget pulver ved siden af blande-koppen (se figur 6).



Figur 7

Trin 6. Bland pulver og væske

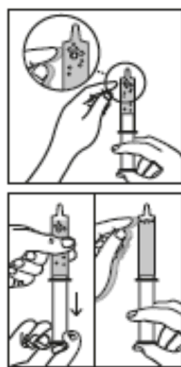
- Skru låget stramt på og ryst blande-koppen kraftigt i mindst 90 sekunder, indtil alle klumper er væk.
- Kontrollér pulveret for eventuelle klumper. Hvis der stadig er klumper, skal du blive ved med at ryste til de alle er væk.
- Væsken kan se uklar ud – dette er i orden.
- Lad væsken stå i 10 minutter, og herefter vil de fleste af boblerne være forsvundet.
- Det kan være, at du kan se nogle små bobler i overfladen af væsken – dette er også i orden (se figur 7).



Figur 8

Trin 7. Fyld sprøjten

- Skub stemplet helt ind i sprøjten.
- Anbring sprøjtespidsen i bunden af blande-koppen
- Træk langsomt stemplet tilbage til 10 ml mærket – forsøg ikke at trække nogen bobler ind i sprøjten (se figur 8).

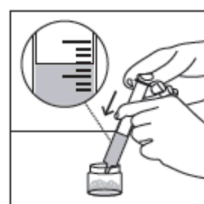


Figur 9

Trin 8. Fjern eventuelle bobler

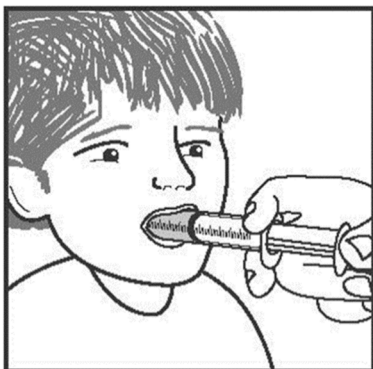
- Hold sprøjten med spidsen pegende op.
- Bank på sprøjten med din anden hånd. Dette vil bevæge eventuelle bobler mod spidsen.
- Træk stemplet ned. Pas på ikke at trække stemplet ud.
- Bank på sprøjten igen for at bryde boblerne, så de alle er i spidsen (se figur 9).
- Tryk langsomt stemple indtil du ser en lille smule væske på spidsen af sprøjten.
- Hvis der er nogen store luftbobler, tømme væsken ud af sprøjten i blande-koppen og der startes igen fra trin 7.

Trin 9. Afmåling af dosis



Figur 10

- Kontrollér dosis i ml på ordinationsetiketten på kartonen. Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.
- Anbring sprøjten i blande-koppen og skub langsomt stemplet nøjagtigt til ml for dosen (se figur 10).
- Hvis du presser for meget væske ud, startes forfra igen fra trin 7. Pas på ikke at spilde væske ved siden af blande-koppen.



Figur 11

Trin 10. Såden gives medicinen til patienten

- a. Anbring sprøjtens spids mod indersiden af patientens kind.
- b. Skub langsomt stemplet i bund for at indgive hele dosis (se figur 11).
- c. Giv patienten hele dosis indenfor 2 timer efter åbning af brevet.

Trin 11. (Hvis nødvendigt)

Hvis du har brug for mere end et brev, gentages processen fra begyndelsen.

Trin 12. Når du har afsluttet

- a. Smid det tomme brev og overskydende medicin i blande-koppen ud.
- b. Tag stemplet ud af sprøjten.
- c. Vask sprøjten, stemplet og blande-koppen i varmt postevand og opvaskemiddel. Skyl med vand og lad det lufttørre. Disse ting må ikke vaskes i opvaskemaskinen.
- d. Vask og aftør området, hvor medicinen er tilberedt.

Hvis du har taget for meget Norvir

Hvis du tager for meget Norvir, kan der forekomme en sovende eller prikkende fornemmelse eller andre unormale følelser i huden. Hvis du bliver klar over, at du har taget mere Norvir, end du skulle, skal du straks kontakte din læge eller skadestuen på det nærmeste hospital.

Hvis du har glemt at tage Norvir

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den glemte dosis så hurtigt som muligt. Hvis det er lige før, du skulle have taget den næste dosis, skal du kun tage den. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at tage Norvir

Selv om du føler dig bedre tilpas, må du ikke holde op med at tage **Norvir** uden først at have talt med din læge. Ved at tage **Norvir** som det er ordineret, har du størst chance for at forsinke udviklingen af resistens mod lægemidlerne.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Når Norvir anvendes sammen med andre antiretrovirale lægemidler, afhænger bivirkningerne ved Norvir desuden af disse andre lægemidler. Det er vigtigt at læse afsnittet om bivirkninger omhyggeligt i de indlægssedler, der er vedlagt de andre lægemidler.

Meget almindelige: kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- øvre og nedre mavepine
- øvre og nedre mavepine
- opkastning
- diarré (kan være alvorlig)
- føle sig dårlig (kvalme)
- ansigtsrødme, varmfølelse
- hovedpine
- svimmelhed
- smerter i svælget
- hoste
- maveproblemer eller fordøjelsesbesvær
- en prikkende eller sovende fornemmelse i hænder, fødder eller omkring læberne og munden
- en følelse af svaghed/træthed
- dårlig smag i munden
- nerveskade, som kan give svaghed og smerte
- kløe
- udslæt
- led- og rygsmerter

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- overfølsomhedsreaktioner, herunder hududslæt (kan være rødt, hævet og kløende), alvorlige hævelser i huden og andre væv
- søvnløshed (insomni)
- angst
- forhøjet kolesterol
- forhøjede triglycerider
- urinsyreigt
- blødning fra mavesækken
- inflammation i leveren og gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- øget vandladning
- nedsat nyrefunktion
- krampe (anfald)
- lavt antal blodplader i blodet
- tørst (dehydrering)
- unormalt kraftige menstruationer
- luft i maven (flatulens)
- appetitløshed
- mundsår
- ømhed i muskler (smerte), ømhed eller svækkelse
- feber
- vægttab
- resultater af laboratorietest: ændringer i resultaterne af blodprøver (såsom blodkemi og blodtal)
- forvirring
- svært ved at fastholde opmærksomheden
- sløret syn
- hævede hænder og fødder
- højt blodtryk
- lavt blodtryk og svimmelhed, når man rejser sig
- kuldefølelse i hænder og fødder
- akne

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- hjerteanfald
- diabetes
- nyresvigt

Sjældne: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer

- alvorlig eller livstruende hudreaktion, herunder blærer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- alvorlig overfølsomhedsreaktion (anafylaksi)
- højt niveau af sukker i blodet

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- nyresten

Fortæl det til din læge, hvis du får kvalme, kaster op eller får ondt i maven, da dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen. Du skal også fortælle det til din læge, hvis du får stivhed, ømhed og smerter i led (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær, da dette kan være tegn på knoglenekrose. Se også punkt **2 Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Norvir.**

Hos nogle patienter med hæmofili A og B er der rapporteret om tilfælde af øget blødningstendens under behandling med Norvir eller en anden proteasehæmmer. Skulle dette ske for dig, bør du øjeblikkelig kontakte din læge.

Abnorm leverfunktionstest, leverbetændelse (hepatitis) og sjældent gulsot er blevet rapporteret hos patienter, der tog Norvir. Nogle patienter havde andre sygdomme eller tog anden medicin. Patienter med leversygdom eller hepatitis kan opleve en forværring af leversygdommen.

Der er rapporteret om smerter, ømhed eller svaghed i musklerne samt muskelsvækkelse, især ved samtidig anvendelse af kolesterolsænkende medicin og antiretroviral kombinationsbehandling, herunder med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige (rhabdomyolyse). Hvis du oplever uforklarlige eller fortsatte smerter eller ømhed i musklerne, muskelsvækkelse eller kramper, skal du holde op med at tage medicinen, kontakte din læge hurtigst muligt eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever symptomer, som tyder på en allergisk reaktion, efter indtagelse af Norvir, f.eks. udslæt, nældefeber eller åndedrætsbesvær.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Kontakt skadestuen, hvis der er behov for øjeblikkelig lægehjælp.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Norvir utilgængeligt for børn.

Brug ikke Norvir pulver til oral suspension efter den udløbsdato, der står på flasken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Norvir pulver til oral opløsning skal opbevares under 30 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pulveret ikke er beige/lysegult til gult.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Norvir indeholder:

- Aktivt stof: ritonavir. Hvert brev Norvir indeholder 100 mg ritonavir.
- Øvrige indholdsstoffer: copividon, sorbitanlaurat, silica, kolloid vandfrit .

Norvirs udseende og pakningsstørrelse

Norvir oral pulver til suspension leveres i afdelte breve, der indeholder 100 mg ritonavir. Der er 30 breve i en karton sammen med 1 blande-kop og 2 orale doseringsprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført alle steder.

Norvir fås også som filmovertrukne tabletter, der indeholder 100 mg ritonavir.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland

Fremstiller

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG,
Knollstrasse,
67061 Ludwigshafen,
Tyskland

AbbVie Logistics B.V.,
Zuiderzeelaan 53,
8017 JV Zwolle,
Holland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Norvir, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30 20 28

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere information om Norvir på Det europæiske Lægemiddelagentur hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til brugeren

Norvir 100 mg fillovertrukne tabletter ritonavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger for dig eller dit barn.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Norvir til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her (Se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Norvir
3. Sådan skal du tage Norvir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Norvir indeholder det aktive stof ritonavir. Norvir er en proteasehæmmer, som anvendes til at kontrollere hiv-infektion. Norvir anvendes i kombination med andre lægemidler mod hiv (antiretrovirale lægemidler) til at kontrollere hiv-infektion. Din læge vil drøfte med dig, hvilken kombination af lægemidler der er bedst for dig.

Norvir bruges til børn på 2 år og derover, unge og voksne, som er inficeret med hiv, den virus som forårsager AIDS.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Norvir

Tag ikke Norvir

- hvis du er allergisk over for ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Norvir (se punkt 6).
- hvis du har alvorlige leversygdomme.
- hvis du for øjeblikket tager ét eller flere af følgende lægemidler:
 - astemizol eller terfenadin (lægemidler, der ofte anvendes til behandling af overfølsomhedssymptomer, og som måske kan fås uden recept);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enacainid, flecainid, propafenon, kinidin (bruges mod uregelmæssig hjerterytme);
 - dihydroergotamin, ergotamin (bruges mod migræne);
 - ergonovin, methylergonovin (bruges til at standse voldsom blødning, som kan forekomme efter en fødsel eller abort);
 - clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam eller oral (taget gennem munden) midazolam (bruges til at hjælpe dig med at sove og/eller mod angst);
 - clozapin, pimoqid, (bruges mod unormale tanker eller følelser);

- quetiapin (bruges til behandling af skizofreni, bipolar lidelse (manio-depressiv lidelse) og depression);
- lurasidon (bruges til behandling af depression);
- ranolazin (bruges til behandling af krinisk smerte i brystet [angina]);
- pethidin, piroxicam, propoxyfen (bruges mod smerter);
- cisaprid (bruges mod visse maveproblemer);
- rifabutin (bruges til forebyggelse og behandling af visse infektioner)*;
- voriconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)*;
- simvastatin, lovastatin (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- neratinib (bruges til at behandle brystkræft);
- lomitapid (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- alfuzosin (bruges mod forstørret prostata);
- fusidinsyre (bruges til behandling af bakterielle infektioner);
- sildenafil, hvis du har en lungesygdom kaldet pulmonal hypertension, der vanskeliggør vejtrækningen. Patienter, som ikke lider af denne sygdom, kan tage sildenafil mod rejsningsbesvær (manglende evne til at få rejsning af penis), hvis deres læge følger dem nøje (se punktet **Brug af anden medicin sammen med Norvir**);
- avanafil eller vardenafil (brugt til behandling af potensproblemer);
- colchicin (bruges til behandling af urinsyregigt) hvis du har problemer med nyre og/eller lever (se sektionen vedrørende **Brug af anden medicin sammen med Norvir**);
- præparater, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), da dette kan forhindre Norvir i at virke på den rette måde. Perikon er et naturlægemiddel, som du kan få i håndkøb.

* Din læge kan beslutte, at du kan tage rifabutin og/eller voriconazol sammen med en booster-dosis (lavere dosis) af Norvir, men du må ikke tage en fuld dosis Norvir sammen med disse to lægemidler.

Hvis du i øjeblikket tager ét eller flere af disse lægemidler, skal du rådføre dig med din læge om at skifte til et andet lægemiddel, medens du tager Norvir.

Læs også listen over lægemidler under punktet ‘Brug af anden medicin sammen med Norvir’ til anvendelse sammen med visse andre lægemidler, som kræver, at der udvises særlig forsigtighed.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Norvir.

Vigtig information

- Hvis Norvir tages i kombination med anden antiretroviral medicin, er det vigtigt, at du også omhyggeligt læser de indlægssedler, som følger med den anden medicin. Der kan være yderligere oplysninger i disse indlægssedler om situationer, hvor Norvir bør undgås. Hvis du har yderligere spørgsmål om Norvir (ritonavir) eller den anden ordinerede medicin, skal du spørge din læge eller på apoteket.
- Norvir helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS.
- Personer, der tager Norvir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion eller AIDS. Det er derfor vigtigt, at din læge følger dig nøje, mens du tager Norvir.

Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft:

- **leversygdom.**
- **hepatitis B eller C** og er i behandling med en kombination af antiretrovirale lægemidler, da du i så fald er i større risiko for at få en alvorlig og muligvis livstruende reaktion på grund af indvirkningen på leveren. Det kan være nødvendigt at kontrollere din leverfunktion ved regelmæssige blodprøver.
- **hæmofili**, da der er rapporteret om forøget blødning hos patienter med hæmofili, der tager denne type medicin, som kaldes proteasehæmmere. Årsagen hertil er ikke kendt. Du kan få brug for yderligere medicin til at hjælpe dit blod med at koagulere (faktor VIII) og kontrollere en eventuel blødning.
- **rejsningsbesvær, da medicin, der bruges mod dette, kan forårsage hypotension og forlænget erektion.**
- **sukkersyge (diabetes)**, da der har været rapporteret om forværring eller udvikling af diabetes (diabetes mellitus) hos nogle patienter i behandling med proteasehæmmere.
- **nyresygdom**, da det kan være nødvendigt for din læge at tjekke dosis af den anden medicin (såsom proteasehæmmere).

Fortæl det til lægen, hvis du oplever:

- **Diarré eller opkastning**, der ikke bliver bedre (som er vedvarende), da dette kan mindske virkningen af de lægemidler, du tager.
- **Kvalme, opkastning eller mavesmerter**, da dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis). Nogle patienter, som tager Norvir, kan udvikle alvorlige problemer med bugspytkirtlen. Fortæl det til lægen hurtigst muligt, hvis dette gør sig gældende for dig.
- **Symptomer på infektion** – informér omgående din læge. Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS), som påbegynder anti-hiv-behandling, kan der forekomme symptomer på infektioner, som de har haft på et tidligere tidspunkt, og som de måske ikke engang var klar over, at de havde haft. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således hjælper kroppen med at bekæmpe infektionerne. Foruden opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet går til angreb på rask kropsvæv) også forekomme efter, at du er startet på at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen. Hvis du bemærker nogen symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed som starter i hænder og fødder og bevæger sig op gennem kroppen, hjertebanken, kramper eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte din læge for at få den nødvendige behandling.
- **Stivhed, ømhed og smerter i led** (især i hofte, knæ og skulder) og bevægelsesbesvær, da dette kan være et tegn på en lidelse, som kan nedbryde knoglerne (knoglenekrose). Nogle patienter, som tager flere antiretrovirale lægemidler samtidigt, kan udvikle denne sygdom.
- **Smerter eller ømhed i musklerne samt muskelsvækkelse**, især ved samtidig anvendelse af antiretroviral behandling, herunder proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Muskellidelserne har i sjældne tilfælde været alvorlige (se punkt 4 **Bivirkninger**).
- **Svimmelhed, besvimelsesanfald eller unormal hjerterytme.** Nogle patienter, som tager Norvir kan få ændringer i elektrokardiogram (ekg). Fortæl det til lægen, hvis du har en hjertefejl eller overledningsforstyrrelser i hjertet.
- Hvis du har nogen andre bekymringer med hensyn til helbredet, bør du drøfte dem med din læge så hurtigt som muligt.

Børn og unge

Norvir anbefales ikke til børn under 2 år.

Brug af anden medicin sammen med Norvir

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, herunder lægemidler uden recept.

Der er nogle lægemidler, som du slet ikke må tage sammen med Norvir. Disse lægemidler er anført tidligere under punkt 2 i afsnittet 'Tag ikke Norvir'. Der er visse andre lægemidler, der kun må anvendes under særlige omstændigheder som beskrevet nedenfor.

Følgende advarsler gælder, når Norvir tages i fuld dosis. Advarslerne kan dog også gælde i tilfælde, hvor Norvir tages i lavere doser (boosterdoser) sammen med andre lægemidler.

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af nedenstående lægemidler, da der i så fald skal udvises særlig forsigtighed.

- **Sildenafil eller tadalafil** mod rejsningsbesvær (manglende evne til at få rejsning af penis). Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis og/eller hyppigheden af brugen af disse lægemidler for at undgå hypotension og forlænget erektion. Du må ikke tage Norvir, hvis du tager sildenafil mod forhøjet tryk i lungernes blodkar (pulmonal hypertension) (se også punkt 2. **Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Norvir**). Fortæl din læge, hvis du tager tadalafil mod pulmonal hypertension.
- **Colchicin** (mod urinsyreigt), da Norvir kan øge niveauet af dette lægemiddel i blodet. Du må ikke tage Norvir sammen med colchicin, hvis du har problemer med nyre og/eller lever (se også 'Tag ikke Norvir' ovenfor).
- **Digoxin** (hjertemedicin). Din læge kan være nødt til at justere dosen af digoxin og følge dig nøje, mens du tager digoxin og Norvir, for at undgå hjerteproblemer.
- **Hormonelle præventionsmidler**, som indeholder ethinylestradiol, da Norvir kan mindske disse lægemidlers virkning. Det anbefales derfor i stedet at anvende kondom eller en anden ikke-hormonel præventionsform. Der kan desuden forekomme uregelmæssig blødning fra livmoderen, hvis Norvir tages sammen med hormonelle præventionsmidler, som indeholder ethinylestradiol.
- **Atorvastatin eller rosuvastatin** (mod for højt kolesteroltal), da Norvir kan øge niveauerne af disse lægemidler i blodet. Tal med din læge, inden du tager nogen former for kolesterolsænkende lægemidler sammen med Norvir (se også punktet '**Tag ikke Norvir**' ovenfor).
- **Steroider** (f.eks. dexamethason, fluticasonpropionat, prednisolon, triamcinolon), da Norvir kan øge niveauerne af disse lægemidler i blodet, hvilket kan føre til Cushings syndrom (udvikling af 'måneansigt') og nedsætte produktionen af hormonet kortisol. Din læge vil muligvis reducere steroiddosen eller følge dine bivirkninger nøje.
- **Trazodon** (et lægemiddel mod depression), da uønskede bivirkninger såsom kvalme, svimmelhed, lavt blodtryk og besvimelse kan forekomme, når det tages sammen med Norvir.
- **Rifampicin og saquinavir** (anvendes i behandlingen af henholdsvis tuberkulose og hiv), da der kan forekomme alvorlig leverskade, når de tages sammen med Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (bruges til pulmonal hypertension) da Norvir kan forhøje koncentrationen af denne medicin i blodet.

Der er lægemidler, som helst ikke skal blandes med Norvir, fordi deres virkning kan øges eller falde, når de tages sammen. I nogle tilfælde kan lægen være nødt til at udføre bestemte test, ændre dosis eller undersøge dig regelmæssigt. Det er grunden til, at du skal informere din læge, hvis du tager nogen form for lægemidler, herunder dem, du selv har købt, eller naturlægemidler, men det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- amfetamin eller derivater heraf
- antibiotika (f.eks. erythromycin, clarithromycin);
- lægemidler mod kræft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristin, vinblastin);
- lægemidler, der anvendes til behandling af lavt antal blodplader i blodet (f.eks. fostamatinib);
- blodfortyndende lægemidler (f.eks. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- lægemidler mod depression (f.eks. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodone, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon);
- lægemidler mod svamp (f.eks. ketoconazol, itraconazol);
- antihistaminer (f.eks. loratidin, fexofenadin);
- antiretrovirale lægemidler, herunder hiv-proteasehæmmere (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir) og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI) (delavirdin, efavirenz, nevirapin) og andre (didanosin, maraviroc, raltegravir, zidovudin);
- lægemiddel mod tuberkulose (bedaquilin, delamanid);
- antivirale midler som bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus-infektion hos voksne (f.eks. glecaprevir/pibrentasvir og simeprevir);
- lægemidler mod angst, buspiron;
- lægemidler mod astma, theophyllin, salmeterol;
- atovaquon, der er et lægemiddel, som anvendes til behandling af en særlig type lungebetændelse og malaria;
- buprenorphin, der er et lægemiddel, som anvendes til behandling af kroniske smerter;
- bupropion, der er et lægemiddel, som anvendes til at hjælpe dig med at holde op med at ryge
- lægemidler mod epilepsi (f.eks. carbamazepin, divalproex, lamotrigin, phenytoin);
- hjertemedicin (f.eks. disopyramid, mexiletin og calciumantagonister såsom amlodipin, diltiazem og nifedipin);
- lægemidler med indvirkning på immunsystemet (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, everolimus);
- levothyroxin (bruges til at behandle problemer med skjoldbruskkirtlen);
- morfin og morfinlignende lægemidler, der anvendes til behandling af stærke smerter (f.eks. methadon, fentanyl);
- sovepiller (f.eks. alprazolam, zolpidem) og endvidere midazolam indgivet med injektion;
- lægemidler til behandling af psykotiske tilstande (f.eks. haloperidol, risperidon, thioridazin);
- colchicin, til behandling af gigt.

Der er nogle lægemidler, som du slet ikke må tage sammen med Norvir. Disse lægemidler er anført tidligere under punkt 2 i afsnittet 'Tag ikke Norvir'.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af Norvir sammen med mad og drikke

Norvir-tabletter bør indtages sammen med mad.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, er det meget vigtigt, at du spørger din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der findes en stor mængde af oplysninger om brugen af ritonavir (det aktive stof i Norvir) under graviditet. Efter de første tre måneder af graviditeten fik gravide kvinder gennemgående ritonavir i en lavere dosis (boosterdosis) sammen med andre proteasehæmmere. Norvir synes ikke at øge risikoen for medfødte misdannelser sammenlignet med den generelle population.

Amning anbefales ikke hos kvinder, som lever med hiv, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Norvir kan medføre svimmelhed. Hvis du bliver svimmel, må du ikke køre bil, motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner.

Norvir indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Norvir

Tag altid denne medicin nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Tag denne medicin en eller to gange dagligt sammen med mad.

Det er vigtigt, at Norvir-tabletter synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Norvir anbefales i følgende doser:

- Hvis Norvir bruges til at booste virkningen af visse andre anti-hiv-lægemidler, er den typiske dosis til voksne 1-2 tabletter én eller to gange dagligt. Se indlægssedlen for de anti-hiv-lægemidler, Norvir gives i kombination med, for mere detaljerede anbefalinger om dosis, inklusive børnedoser.
- Hvis din læge ordinerer en fuld dosis, kan voksne patienter begynde med en dosis på 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter 12 timer senere, hvilket gradvist øges i en periode på højst 14 dage til den fulde dosis på 6 tabletter to gange dagligt (totalt 1.200 mg pr. dag). Børn (2-12 år) starter med en lavere dosis end denne og fortsætter op til den maksimalt tilladte dosis for deres størrelse.

Din læge vil vejlede dig om den dosis, du skal tage.

Norvir skal tages hver dag for at medvirke til at kontrollere din hiv-infektion, uanset hvor meget bedre tilpas du føler dig. Hvis en bivirkning forhindrer dig i at tage Norvir efter anvisningerne, skal du straks kontakte lægen. I perioder med diarré kan din læge beslutte, at ekstra kontrol er nødvendig.

Sørg altid for at have tilstrækkeligt med Norvir på lager, så du ikke løber tør. Når du er på rejse eller skal indlægges på hospitalet, skal du sørge for at have tilstrækkeligt med Norvir, indtil du kan få en ny forsyning.

Hvis du har taget for meget Norvir

Hvis du tager for meget Norvir, kan der forekomme en sovende eller prikkende fornemmelse eller andre unormale følelser i huden. Hvis du bliver klar over, at du har taget mere Norvir, end du skulle, skal du straks kontakte din læge eller skadestuen på det nærmeste hospital.

Hvis du har glemt at tage Norvir

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den glemte dosis så hurtigt som muligt. Hvis det er lige før, du skulle have taget den næste dosis, skal du kun tage den. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at tage Norvir

Selv om du føler dig bedre tilpas, må du ikke holde op med at tage Norvir uden først at have talt med din læge. Ved at tage Norvir, som det er ordineret, har du størst chance for at forsinke udviklingen af resistens mod medicinen.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Når Norvir anvendes sammen med andre antiretrovirale lægemidler, afhænger bivirkningerne ved Norvir desuden af disse andre lægemidler. Det er vigtigt at læse afsnittet om bivirkninger omhyggeligt i de indlægssedler, der er vedlagt de andre lægemidler.

Hyppigheden af mulige bivirkninger er anført nedenfor på følgende måde:

Meget almindelige: kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- øvre og nedre mavepine
- opkastning
- diarré (kan være alvorlig)
- føle sig dårlig (kvalme)
- ansigtsrødme, varmfølelse
- hovedpine
- svimmelhed
- smerter i svælget
- hoste
- maveproblemer eller fordøjelsesbesvær
- en prikkende eller sovende fornemmelse i hænder, fødder eller omkring læberne og munden
- en følelse af svaghed/træthed
- dårlig smag i munden
- nerveskade, som kan give svaghed og smerte
- kløe
- udslæt
- led- og rygsmerter

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- overfølsomhedsreaktioner, herunder hududslæt (kan være rødt, hævet og kløende), alvorlige hævelser i huden og andre væv
- søvnløshed (insomni)
- angst
- forhøjet kolesterol
- forhøjede triglycerider
- urinsyregigt
- blødning fra mavesækken
- inflammation i leveren og gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- øget vandladning
- nedsat nyrefunktion
- krampe (anfald)
- lavt antal blodplader i blodet
- tørst (dehydrering)
- unormalt kraftige menstruationer
- luft i maven (flatulens)
- appetitløshed
- mundsår
- ømhed i muskler (smerte), ømhed eller svækkelse
- feber
- vægttab
- resultater af laboratorietest: ændringer i resultaterne af blodprøver (såsom blodkemi og blodtal)
- forvirring
- svært ved at fastholde opmærksomheden
- sløret syn
- hævede hænder og fødder
- højt blodtryk
- lavt blodtryk og svimmelhed, når man rejser sig
- kuldefølelse i hænder og fødder

- akne

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- hjerteanfald
- diabetes
- nyresvigt

Sjældne: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer

- alvorlig eller livstruende hudreaktion, herunder blærer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- alvorlig overfølsomhedsreaktion (anafylaksi)
- højt niveau af sukker i blodet

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- nyresten

Fortæl det til din læge, hvis du får kvalme, kaster op eller får ondt i maven, da dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen. Du skal også fortælle det til din læge, hvis du får stivhed, ømhed og smerter i led (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær, da dette kan være tegn på knoglenekrose. Se også punkt 2 **Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Norvir.**

Hos nogle patienter med hæmofili A og B er der rapporteret om tilfælde af øget blødningstendens under behandling med Norvir eller en anden proteasehæmmer. Skulle dette ske for dig, bør du øjeblikkeligt kontakte din læge.

Abnorm leverfunktionstest, leverbetændelse (hepatitis) og sjældent gulsot er blevet rapporteret hos patienter, der tog Norvir. Nogle patienter havde andre sygdomme eller tog anden medicin. Patienter med leversygdom eller hepatitis kan opleve en forværring af leversygdommen.

Der er rapporteret om smerter, ømhed eller svaghed i musklerne samt muskelsvækkelse, især ved samtidig anvendelse af kolesterolsænkende medicin og antiretroviral kombinationsbehandling, herunder med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige (rhabdomyolyse). Hvis du oplever uforklarlige eller fortsatte smerter eller ømhed i musklerne, muskelsvækkelse eller kramper, skal du holde op med at tage medicinen, kontakte din læge hurtigst muligt eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever symptomer, som tyder på en allergisk reaktion, efter indtagelse af Norvir, f.eks. udslæt, nældefeber eller åndedrætsbesvær.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Norvir utilgængeligt for børn.

Brug ikke Norvir efter den udløbsdato, der står på etiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker nogen som helst misfarvning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Norvir indeholder:

- Aktivt stof: ritonavir. Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg ritonavir.
- Øvrige tablet-indholdsstoffer: copovidon; sorbitanlaurat; calciumhydrogenfosfat, vandfri; silica kolloid vandfri; natriumstearylfulmarat.
- tabletovertræk indeholder: hypromellose; titandioxid; macrogoler; hydroxypropylcellulose; talcum; silica kolloid vandfri; polysorbat 80.

Norvirs udseende og pakningsstørrelse

Norvir filmovertrukne tabletter er hvide, præget med koden "NK" på den ene side.

Der findes tre pakningsstørrelser af Norvir-tabletter:

- 1 beholder med 30 tabletter
- 1 beholder med 60 tabletter
- Multipakning som består af 3 beholdere, som hver indeholder 30 filmovertrukne tabletter (90 tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Norvir fås også som et pulver til oral suspension indeholdende 100 mg ritonavir.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland

Fremstillere

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Norvir, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30 20 28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere information om Norvir på Det europæiske Lægemiddelagentur hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.