

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Norvir 100 mg mixtúruduft, dreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki af mixtúrudufti, dreifu inniheldur ritonavir 100 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, dreifa.

Drapplitað/fölgult til gult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ritonavir er ætlað til meðferðar ásamt öðrum andretróveirulyfjum hjá sjúklingum með HIV-1 smit (fullorðnum og börnum 2 ára og eldri).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun ritonavirs skal vera bundin við lækna með reynslu af meðferð við HIV sýkingu.

Skammtar

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (pharmacokinetic enhancer).

Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla skal lesa samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tiltekinn próteasahemil.

Eftirfarandi HIV-1 próteasahemlar hafa verið samþykktir til notkunar ásamt ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörfin, í eftirfarandi skömmtum.

Fullorðnir

Amprenavir 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Atazanavir 300 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring.

Fosamprenavir 700 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Lopinavir í samsetningu með ritonaviri (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eða 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum. Hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum skal hefja meðferð með saquinaviri 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring fyrstu 7 dagana, síðan saquinavir 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Tipranavir 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Tipranavir ásamt ritonaviri á ekki að nota hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður.

Darunavir 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum. Darunavir

800 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring má nota hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður. Sjá samantekt á eiginleikum darunavirs fyrir frekari upplýsingar um skömmtnun einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður. Darunavir 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum.

Börn og unglingar

Notkun ritonavirs er ráðlögð handa börnum 2 ára og eldri. Varðandi frekari ráðleggingar um skammta er vísað í upplýsingar um hvern og einn hinna próteasahemlanna sem samþykktir eru til samhliða notkunar með ritonaviri.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Vegna þess að ritonavir umbrotnar að mestu leyti í lifur, má vera að nota megi ritonavir með varúð til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, háð því hvaða próteasahemill er gefinn samhliða. Vegna þess að úthreinsun ritonavirs um nýru er óveruleg er ekki búist við því að heildarúthreinsun minnki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Varðandi sértækar upplýsingar um skömmtnun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi próteasahemil.

Skert lifrastarfsemi

Ekki má nota ritonavir til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hjá sjúklingum með lifrabilun með einkennum (sjá kafla 4.3). Vegna þess að ekki hafa farið fram rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með stöðuga, alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh flokkur C) án einkenna, skal gæta varúðar við notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, vegna þess að fram getur komið aukin þétni próteasahemilsins sem notaður er samhliða. Sértækar ráðleggingar um notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi fara eftir próteasahemlinum sem notaður er samhliða. Upplýsingar um sértæka skömmtnun handa þessu sjúklingaþýði er að finna í SPC fyrir próteasahemilinn sem gefinn er samhliða.

Ritonavir notað sem andretróveirulyf

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Norvir mixtúruđufti, dreifu er 600 mg (sex skammtapokar) tvisvar sinnum á sólarhring til inntöku og skal gefið með mat.

Með því að auka skammt ritonavirs smám saman í upphafi meðferðar, kann að vera unnt að bæta þol. Hefja á meðferð með 300 mg (þrjár skammtapokar) tvisvar sinnum á sólarhring í þrjá daga og auka skammtinn í þrepum um 100 mg (einn skammtapoki) tvisvar sinnum á sólarhring, upp í 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring, á ekki lengri tíma en 14 dögum. Sjúklingar eiga ekki að nota 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring lengur en í 3 daga.

Sjá kaflann Lyfjagjöf hér á eftir og kafla 6.6 um undirbúning skömmtnunar.

Börn og unglingar (2 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur af Norvir mixtúruđufti, dreifu handa börnum er 350 mg/m² til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring og ekki ætti að gefa stærri skammt en 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Upphafsskammtur Norvir ætti að vera 250 mg/m² og hann síðan aukinn á 2 til 3 daga fresti um 50 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring.

Leiðbeiningar um skömmtnun á Norvir mixtúruđufti, dreifu handa börnum (útbúin sem

100 mg/10 ml)*†

Líkamsyfirborð (m ²)	Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring 250 mg/m ²	Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring 300 mg/m ²	Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring 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 (438 mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

*Eftir blöndun við 9,4 ml af vökva er styrkur dreifunnar 10 mg/ml.

†Í sumum tilvikum hafa rúmmál og/eða skammtar verið aðlagðir til að tryggja ráðlagðan lokaskammt og rúmmál skammts.

Líkamsyfirborð má reikna út með eftirfarandi jöfnu: Líkamsyfirborð (m²) = √(hæð (cm) X þyngd (kg) / 3.600)

Til að reikna út það rúmmál sem á að gefa (í ml) fyrir líkamsyfirborð sem ekki er tilgreint í töflunni hér að framan skal margfalda líkamsyfirborðið með: 25 fyrir skammtinn 250 mg/m²; 30 fyrir skammtinn 300 mg/m² og með 35 fyrir skammtinn 350 mg/m².

Sjá kaflann Lyfjagjöf hér á eftir og kafla 6.6 um undirbúning skömmtunar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Lyfjahvarfaupplýsingar bentu til þess að nota mætti sömu skammta handa öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki liggja fyrir neinar sértækar upplýsingar um þennan sjúklingahóp eins og er og því er ekki unnt að ráðleggja skammta fyrir hann sérstaklega. Úthreinsun ritonavirs um nýru er óveruleg og er því ekki búist við því að heildarúthreinsun minnki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að ritonavir er mikið próteinbundið er ólíklegt að unnt sé að fjarlægja það svo neinu nemi með blóðskilun eða kviðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Ritonavir umbrottnar einkum í lifur og einnig verður brotthvarf þess einkum um lifur. Upplýsingar um lyfjahvörf benda til þess að ekki þurfi að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi ritonavir (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Norvirs hjá börnum yngri en 2 ára. Í köflum 5.1 og 5.2 eru upplýsingar um gögn sem liggja fyrir en ekki er hægt að gefa neinar ráðleggingar varðandi skammta.

Lyfjagjöf

Norvir mixtúruduft, dreifa er gefið til inntöku, hellt yfir mjúka fæðu (eplamauk eða vanillubúðing) eða blandað með vökva (vatni, kakómjólki eða ungbarnablöndu). Sjá kafla 6.6 varðandi leiðbeiningar um blöndun og gjöf Norvir mixtúrudufts, dreifu. Öll önnur blöndun en fram kemur í leiðbeiningunum er á ábyrgð heilbrigðisstarfsmanns eða notandans.

Norvir mixtúruduft, dreifu skal taka með fæðu. Draga má úr bitru eftirbragði Norvir mixtúrudufts, dreifu ef hnetusmjörs, heslihnetuviðbiti með súkkulaðiþragði eða sólberjasaftar er neytt strax eftir að skammtur er gefinn.

Ávísaðan skammt af Norvir mixtúrudufti, dreifu má gefa með magaslöngu eftir blöndun með vatni eins og lýst er í kafla 6.6. Fylgið leiðbeiningunum um magaslönguna við gjöf lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur annarra próteasahemla skal leita upplýsinga um frábendingar í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi próteasahemil.

Ekki má nota ritonavir til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur eða sem andretróveirulyf handa sjúklingum með lifrabilun með einkennum.

In vitro og *in vivo* rannsóknir hafa leitt í ljós að ritonavir er öflugur hemill á umbrot sem verða fyrir tilstilli CYP3A og CYP2D6. Ekki má nota eftirtalin lyf samhliða ritonaviri og sé annað ekki tekið fram er um það að ræða að ritonavir gæti hamlað umbrotum lyfsins sem notað er samhliða og þannig aukið útsetningu fyrir því og hættu á aukaverkunum sem hafa klíníská þýðingu.

Áhrif ritonavirs á ensím eru hugsanlega skammtaháð. Um sum lyf gildir að frábendingarnar skipta meira máli þegar ritonavir er notað sem andretróveirulyf en þegar það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur (t.d. rifabutin og voriconazol):

Lyfjaflokkur	Lyf innan flokks	Rökstuðningur
Aukin eða minnkuð þéttni lyfja sem notuð eru samhliða		
α_1 -blokkar	Alfuzosin	Aukin plasmabéttni alfuzosins sem getur leitt til alvarlegs lágþrýstings (sjá kafla 4.5).
Verkjalyf	Petidin, piroxicam, propoxyfen	Aukin plasmabéttni norpetidins, piroxicams og propoxyfens. Þar með aukin hætta á alvarlegri öndunarbælingu eða breytingum á blóðmynd, eða öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessara lyfja.
Lyf við hjartaöng	Ranolazin	Aukin plasmabéttni ranolazins sem getur aukið hugsanlegar hættulegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (sjá kafla 4.5)
Krabbameinslyf	Neratinib	Aukin plasmabéttni neratinibs sem getur aukið hugsanlegar alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir þar með talið eiturveirka á lifur (sjá kafla 4.5).
	Venetoclax	Aukin plasmabéttni venetoclax. Aukin hætta á æxlislýsuheilkenni við upphafsskammt og á skammtastillingartímabilinu (sjá kafla 4.5).
Lyf við hjartsláttartruflunum	Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	Aukin plasmabéttni amiodarons, bepridils, dronedarons, encainids, flecainids, propafenons, kinidins. Þar með aukin hætta á hjartsláttartruflunum og öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessara lyfja.
Sýklalyf	Fusidinsýra	Aukin plasmabéttni fusidinsýru og ritonavirs.
Sveppalyf	Voriconazol	Ekki má nota ritonavir (400 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða meira) samhliða voriconazoli, vegna þess að plasmabéttni voriconazols minnkar og mögulegt er að lyfið virki ekki (sjá kafla 4.5).

Þvagsýrugigtarlyf	Colchicin	Alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir hugsanlegar hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.5).
Andhistamin	Astemizol, terfenadin	Aukin plasmabéttni astemizols og terfenadins. Þar með aukin hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þessara lyfja.
Lyf við mycobakteríum	Rifabutin	Samhliða notkun ritonavirs (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring), notað sem andretróveirulyf og rifabutins vegna aukinnar sermispéttni rifabutins og hættu á aukaverkunum, þar með talið æðahjúpsbólgu (uveitis) (sjá kafla 4.4). Ráðleggingar varðandi samhliða notkun með rifabutini þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eru í kafla 4.5.
Geðrofslyf/sefandi lyf	Lurasidon	Aukin plasmabéttni lurasidons sem getur aukið hugsanlegar hættulegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (sjá kafla 4.5)
	Clozapin, pimozid	Aukin plasmabéttni clozapins og pimozids. Þar með aukin hættu á alvarlegum breytingum á blóðmynd eða öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessara lyfja.
	Quetiapin	Aukin plasmabéttni quetiapins sem getur valdið dái. Ekki á að gefa quetiapin samhliða (sjá kafla 4.5).
Ergotafleiður	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Aukin plasmabéttni ergotafleiða sem leiðir til bráðrar korndrjólacitrunar, þ.m.t. æðakrampa og blóðþurrðar.
Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar	Cisaprid	Aukin plasmabéttni cisaprids. Þar með aukin hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þess.
Blóðfitutemprandi lyf		
HMG Co-A reductasahemlar	Lovastatin, simvastatin	Aukin plasmabéttni lovastatins og simvastatins. Þar með aukin hættu á vöðvakvilla, meðal annars rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).
Hemill flutningspróteina þriglyseríða í frymisögnum (MTTP hemill)	Lomitapid	Aukin plasmabéttni lomitapids (sjá kafla 4.5).
Hemlar á fosfodiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemlar)	Avanafil	Aukin plasmabéttni avanafils (sjá kafla 4.4. og 4.5).
	Sildenafil	Ekki má nota sildenafil samhliða þegar það er einungis notað til meðhöndlunar á lungnaháþrýstingi. Aukin plasmabéttni sildenafils. Þar með auknar líkur á aukaverkunum af völdum sildenafils (þ.m.t. lágþrýstingi og yfirliði). Sjá kafla 4.4 og kafla 4.5 varðandi samhliða notkun sildenafils hjá sjúklingum með ristuflanir.

	Vardenafil	Aukin plasmabéttni vardenafils (sjá kafla 4.4. og 4.5).
Róandi lyf/svefnlyf	Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam sem gefið er með inntöku og triazolam	Aukin plasmabéttni clorazepats, diazepam, estazolams, flurazepam, midazolams sem gefið er með inntöku og triazolams. Þar með aukin hætta á mikilli slævingu og öndunarbælingu af völdum þessara lyfja (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu).
Minnkuð þéttni ritonavirs		
Náttúruleyfi	Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's Wort)	Náttúruleyfi sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>) vegna hættu á minni plasmabéttni og minni klínískum áhrifum ritonavirs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ritonavir er ekki lækning á HIV-1 sýkingu eða alnæmi. Sjúklingar sem nota ritonavir eða einhver önnur andretróveirulyfi geta áfram fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-1 sýkingar.

Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur annarra próteasahemla skal leita upplýsinga um varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við viðkomandi próteasahemil í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi próteasahemil.

Ritonavir notað sem andretróveirulyfi eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur

Sjúklingar með langvarandi niðurgang eða vanfrásog

Mælt er með auknu eftirliti komi fram niðurgangur. Tiltölulega há tíðni niðurgangs við meðferð með ritonaviri getur stefnt í voða frásogi og verkun (vegna minnkaðrar meðferðarfylgni) ritonavirs eða annarra lyfja sem notuð eru samhliða. Alvarleg og þrálát uppköst og/eða niðurgangur sem tengjast notkun ritonavirs geta einnig stefnt nýrnastarfsemi í hættu. Ráðlegt er að fylgjast með starfsemi nýrna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Dreyrasýki

Greint hefur verið frá auknum blæðingum, þar á meðal sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B sem eru meðhöndlaðir með próteasahemlum. Sumum þessara sjúklinga var gefinn viðbótarskammtur af storkupætti VIII. Í meira en helmingi þeirra tilvika sem greint hefur verið frá var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju ef henni hafði verið hætt. Því hefur verið haldið fram að orsakatengsl séu fyrir hendi, þótt ekki hafi verið skýrt með hvaða hætti þetta gerist. Því skal vara sjúklinga með dreyrasýki við því að blæðingar geti hugsanlega aukist.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Brisbólga

Íhuga skal hugsanlega brisbólgu ef fram koma klínísk einkenni (ógleði, uppköst, kviðverkir) eða óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofumælingum (eins og aukin sermisþéttni lipasa eða amylasa) sem benda til brisbólgu. Leggja skal mat á sjúklinga sem fá þessi einkenni og ef brisbólga greinist skal stöðva meðferð með Norvir (sjá kafla 4.8).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS))

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsöfnæmissjúkdómar (t.d. Graves sjúkdómur og sjálfsöfnæmis lifrabólga) hafi komið fram við enduruppbyggingu ónæmis; tíminn sem greint hefur verið frá að líði þar til slíkt kemur fram er hins vegar breytilegri og getur þetta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Liffrarsjúkdómur

Ekki má nota ritonavir handa sjúklingum með lifrabilun með einkennum (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með langvarandi lifrabólgu B eða C sem eru í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum eru í meiri hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir tengdar lifur. Ef um er að ræða samhliða meðferð með veirulyfjum við lifrabólgu B eða C er vísað til viðeigandi upplýsinga um þau lyf.

Sjúklingar sem fyrir eru með skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvarandi virka lifrabólgu, verða oftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi þegar þeir fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum og ætti að fylgjast með þeim í samræmi við viðurkennda starfshætti. Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarsjúkdóm hjá þessum sjúklingum ætti að íhuga að gera hlé á meðferð eða hætta henni alveg.

Nýrnasjúkdómur

Vegna þess að úthreinsun ritonavirs um nýru er óveruleg er ekki búist við því að heildarúthreinsun minnki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4.2).

Greint hefur verið frá nýrnabilun, skertri nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatslækkun, píplukvilla í aðlægum nýrnapiplum (þar með talið Fanconi heilkenni) í tengslum við klíníska notkun tenofovir disoproxil fumarats (DF) (sjá kafla 4.8).

Mistök við lyfjagiöf

Gæta skal sérstaklega að réttum útreikningum á Norvir skömmtum, lyfjaávísuninni, leiðbeiningum til þess sem afgreiðir lyfið og skömmtunarleiðbeiningum, til þess að lágmarka hættuna á mistökum við lyfjagjöf og undirskömmtun. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá ungbörnum og ungum börnum.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamspyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Lenging á PR bili

Ritonavir hefur valdið smávægilegri einkennalausri lengingu á PR bili hjá sumum heilbrigðum fullorðnum notendum. Hjá sjúklingum sem taka ritonavir hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um annarrar og þriðju gráðu gáttasleglarof (AV block) hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma og leiðnitruflanir sem voru til staðar áður eða hjá sjúklingum sem taka lyf sem þekkt er að valda lengingu á PR bili (eins og verapamil eða atazanavir). Nota skal Norvir með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Milliverkanir við önnur lyf

Ritonavir notað sem andretróveirulyf

Eftirfarandi varnaðarorð og varúðarreglur skal hafa í huga þegar ritonavir er notað sem andretróveirulyf. Ekki má gera ráð fyrir að eftirfarandi varnaðarorð og varúðarreglur eigi einnig við þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, í skömmtunum 100 mg eða 200 mg. Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf skal kynna sér nákvæmar upplýsingar um varnaðarorð og varúðarreglur sem gilda fyrir viðkomandi próteasahemil og skal því leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyf (SPC), kafla 4.4, fyrir viðkomandi próteasahemil til að ákvarða hvort eftirfarandi upplýsingar eigi við.

Hemlar á fosfodiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemlar)

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafil eða tadalafil er notað til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem nota ritonavir. Gert er ráð fyrir að samhliða notkun ritonavirs og þessara lyfja valdi umtalsverðri aukningu á þéttni þeirra og geti leitt til aukaverkana á borð við lágþrýsting og langvarandi stinngu (sjá kafla 4.5). Ekki á að nota avanafil eða vardenafil samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3). Ekki má nota sildenafil samhliða ritonaviri hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting (sjá kafla 4.3).

HMG-CoA reductasahemlar

Umbrot HMG-CoA reductasahemlanna simvastatins og lovastatins eru mjög háð CYP3A og því er ekki mælt með notkun ritonavirs samhliða simvastatini eða lovastatini vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla (myopathy), þar á meðal rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis). Einnig skal sýna varúð og íhuga minni skammta ef ritonavir er notað samtímis atorvastatini sem í minna mæli umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A. Þó brotthvarf rosuvastatins sé ekki háð CYP3A, hefur sést aukin útsetning fyrir rosuvastatini við samhliða gjöf ritonavirs. Verkunarmátinn sem liggur til grundvallar þessari milliverkun er ekki þekktur, en gæti verið vegna hömlunar flutningspróteina. Við samhliða notkun með ritonaviri, hvort sem það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf skal nota minnsta mögulega skammt atorvastatins eða rosuvastatins. Umbrot pravastatins og fluvastatins eru óháð CYP3A og milliverkanir við ritonavir eru ólíklegar. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin (sjá kafla 4.5).

Colchicin

Tilkynnt hefur verið um lífshættulegar og banvænar milliverkanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með colchicini og öflugum CYP3A hemlum eins og ritonaviri (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Digoxin

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun ritonavirs handa sjúklingum sem nota digoxin því gert er ráð fyrir að samhliða notkun ritonavirs og digoxins auki þéttni digoxins. Vera má að dragi úr aukinni þéttni digoxins með tímanum (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum sem nota digoxin þegar meðferð með ritonaviri hefst skal minnka skammt digoxins í hálfan venjulegan skammt sjúklinganna og í nokkrar vikur eftir að samhliða notkun ritonavirs og digoxins hefst þarf að fylgjast nánar með sjúklingunum en venjulega.

Hjá sjúklingum sem nota ritonavir þegar meðferð með digoxini hefst skal stilla skammt digoxins af í minni þrepum en almennt er gert. Á meðan skammturinn er stilltur af skal fylgjast nánar með þéttni digoxins en almennt er gert og breyta skal skömmtum eftir því sem þörf krefur, á grundvelli klínískra upplýsinga, hjartalínurits og þéttni digoxins.

Etinylestradiol

Íhuga skal notkun sæðishindrandi getnaðarvarna eða annarra getnaðarvarna sem ekki innihalda hormón þegar ritonavir er notað í meðferðarskömmtum eða í litlum skömmtum vegna þess að líklegt er að ritonavir dragi úr verkun og hafi áhrif á blæðingar frá legi þegar það er notað samhliða getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda estradiol.

Sykursterar

Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Trazodon

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun ritonavirs handa sjúklingum sem nota trazodon. Trazodon er hvarfefni CYP3A4 og gert er ráð fyrir að samhliða notkun með ritonaviri auki þéttni trazodons. Í milliverkanarannsóknunum með stökum skammti, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa aukaverkanirnar ógleði, sundl, lágþrýstingur og yfirlið komið fram (sjá kafla 4.5).

Rivaroxaban

Ekki er mælt með notkun ritonavirs hjá sjúklingum sem eru að fá rivaroxaban, vegna aukinnar blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Riociguat

Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir riociguati (sjá kafla 4.5).

Vorapaxar

Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir vorapaxari (sjá kafla 4.5).

Bedaquilin

Öflugir CYP3A4 hemlar eins og próteasahemlar geta aukið útsetningu fyrir bedaquilini sem getur hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum sem tengjast bedaquilini. Því á að forðast gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Ef ávinningur vegur hins vegar þyngra en áhætta skal gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Mælt er með tíðara eftirliti með hjartalínuriti og að fylgst sé með transamínösum (sjá kafla 4.5 og samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bedaquilin).

Delamanid

Samhliða gjöf delamanids og öflugra CYP3A hemla (ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir umbrotsefni delamanids sem hefur verið tengt QTc lengingu. Ef samhliða gjöf delamanids og ritonavirs er talin nauðsynleg er því ráðlagt að fylgjast mjög reglulega með hjartalínuriti allt delamanid meðferðartímabilið (sjá kafla 4.5 og samantekt á eiginleikum delamanids).

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf

Birtingarmynd milliverkana sem fram koma við samhliða notkun HIV-próteasahemla og lítills skammts af ritonaviri er háð því hvaða próteasahemill er notaður.

Lýsingu á verkunarmáta og hugsanlegum verkunarmáta sem liggur til grundvallar því hvernig milliverkanir próteasahemlanna koma fram er að finna í kafla 4.5. Einnig er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi próteasahemil.

Saquinavir

Ekki skal nota stærri skammta af ritonaviri en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sýnt hefur verið fram á að stærri skammtar tengjast aukinni tíðni aukaverkana. Samhliða notkun saquinavirs og ritonavirs hefur leitt til alvarlegra aukaverkana, aðallega ketonblóðsýringar hjá sykursjúkum og lifrarkvilla, einkum hjá sjúklingum sem fyrir eru með lifrarsjúkdóm.

Ekki skal nota saquinavir/ritonavir samhliða rifampicini, vegna hættu á alvarlegri lifrareitrun (lýsir sér sem hækkun lifrartransamínasa) séu þessi þrjú lyf gefin samhliða (sjá kafla 4.5).

Tipranavir

Notkun tipranavirs samhliða ritonaviri 200 mg hefur verið tengd tilvikum um klíniska lifrabólgu og lifrabilun með einkennum, þar á meðal eru nokkur dauðsföll. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu B eða lifrabólgu C, vegna þess að þessir sjúklingar eru í aukinni hættu hvað varðar eiturvekanir á lifur.

Ekki skal nota ritonavir í minni skömmtum en 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring því minni skammtar gætu breytt verkun samsetningarinnar.

Fosamprenavir

Ekki hefur verið lagt klínískt mat á notkun fosamprenavirs ásamt ritonaviri í stærri skömmtum en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Notkun stærri skammta ritonavirs getur breytt öryggi við notkun samsetningarinnar og er því ekki mælt með notkun stærri skammta.

Atazanavir

Ekki hefur verið lagt klínískt mat á notkun atazanavirs ásamt ritonaviri í stærri skömmtum en 100 mg einu sinni á dag. Notkun stærri skammta ritonavirs getur breytt öryggi við notkun atazanavirs (áhrif á hjarta, gallrauðadreyri [hyperbilirubinemia]) og er því ekki ráðlögð. Einungis þegar atazanavir ásamt ritonaviri er gefið samhliða efavirenz ætti að íhuga aukningu á ritonavir skömmtum í 200 mg einu sinni á dag. Í því tilfalli er þörf á nánu klínísku eftirliti. Fyrir nánari upplýsingar er vísað í samantekt á eiginleikum atazanavirs.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf

Ritonavir hefur mikla sækni í ýmis ísóform cytochrom P450 (CYP) og getur hamlað oxun í eftirfarandi röð eftir sækni: CYP3A4 > CYP2D6. Notkun ritonavirs ásamt öðrum lyfjum sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A getur valdið aukinni plasmabéttni þeirra lyfja, sem gæti aukið eða lengt virkni þeirra og aukaverkanir. Fyrir ákveðin lyf (t.d. alprazolam) gildir að hamlandi áhrif ritonavirs á CYP3A4 geta minnkað með tímanum. Ritonavir hefur einnig mikla sækni í flutningspróteinið P-glycoprótein og getur hamlað verkun þess. Hamlandi áhrif ritonavirs (með eða án annarra próteasahemla) á P-gp verkun geta minnkað með tímanum (t.d. digoxin og fexofenadin - sjá töfluna „Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf“ hér á eftir). Ritonavir getur örvað glucuronsamtengingu og oxun fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 og þannig aukið umbrot sumra lyfja sem umbrotna eftir þessum leiðum, og það gæti valdið minni útsetningu fyrir þeim lyfjum og myndi minnka eða stytta lyfhrif þeirra.

Mikilvægar upplýsingar varðandi milliverkanir þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf er einnig að finna í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir próteasahemilinn sem gefinn er samhliða.

Lyf sem hafa áhrif á þéttni ritonavirs

Sermisþéttni ritonavirs getur minnkað við samhliða notkun jurtafjafa sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St. John's wort, *Hypericum perforatum*). Þetta gerist vegna þess að jóhannesarjurt hvetur ensím sem umbrjóta lyf. Ekki má nota jurtafjaf sem innihalda jóhannesarjurt, samhliða því sem ritonavir er notað. Ef sjúklingur notar nú þegar jóhannesarjurt skal hætta notkuninni og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að þéttni ritonavirs aukist þegar hætt er að nota jóhannesarjurt. Vera má að breyta þurfi skammti ritonavirs. Hvetjandi áhrifin geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt (sjá kafla 4.3).

Sermisþéttni ritonavirs getur breyst við samhliða notkun með ákveðnum lyfjum (t.d. delaviridin, efavirenz, fenytoin og rifampicin). Þessar milliverkanir eru taldar upp í töflum yfir milliverkanir hér fyrir aftan.

Lyf sem ritonavir hefur áhrif á

Í töflunum hér fyrir aftan eru taldar upp milliverkanir milli ritonavirs og próteasahemla, andretróveirulyfja sem ekki eru próteasahemlar og annarra lyfja sem ekki eru andretróveirulyf. Þessi upptalning á hvorki að fela í sér allar upplýsingar né vera alhliða. Það þarf að leita ráða í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvert og eitt lyf.

Milliverkanir við lyf - Ritonavir ásamt próteasahemlum

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Lyf sem lagt er mat á	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5-falt
Ritonavir eykur sermispéttni amprenavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Klínískar rannsóknir staðfestu öryggi og verkun amprenavirs 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum amprenavirs.					
Atazanavir	300 mg með 24 klst. millibili	100 mg með 24 klst. millibili	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2-falt	↑ 11-falt ↑ 3-7-falt
Ritonavir eykur sermispéttni atazanavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Klínískar rannsóknir staðfestu öryggi og verkun atazanavirs 300 mg einu sinni á dag ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem áður höfðu verið í meðferð. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum atazanavirs.					
Darunavir	600 mg stakur skammtur	100 mg með 12 klst. millibili	Darunavir	↑ 14-falt	
Ritonavir eykur sermispéttni darunavirs vegna hömlunar á CYP3A. Gefa verður darunavir ásamt ritonaviri til að tryggja lyfhrif þess. Skammtar ritonavirs hærrí en 100 mg tvisvar á dag með darunavir hafa ekki verið rannsakaðir. Varðandi frekari upplýsingar er bent á samantekt á eiginleikum darunavirs.					
Fosamprenavir	700 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Amprenavir	↑ 2,4-falt	↑ 11-falt
Ritaonavir eykur sermispéttni amprenavirs (úr fosaprenaviri) vegna hömlunar á CYP3A4. Nauðsynlegt er að nota fosamprenavir ásamt ritonaviri til að tryggja verkun þess. Klínískar rannsóknir staðfestu öryggi og verkun fosamprenavirs 700 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Ritonavir í stærri skömmtum en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hefur ekki verið rannsakað með fosamprenaviri. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum fosamprenavirs.					
Indinavir	800 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Indinavir ³	↑ 178%	EÁ
	400 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	Ritonavir Indinavir ³ Ritonavir	↑ 72% ↔ ↔	EÁ ↑ 4-falt ↔
Ritonavir eykur sermispéttni indinavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Viðeigandi skammtar fyrir þessa samsetningu með tilliti til verkunar og öryggis hafa ekki verið ákvarðaðir. Lágmarksávinningur af notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörfum næst með skömmtum sem eru stærri en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Gæta skal varúðar við samhliða notkun ritonavirs (100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og indinavirs (800 mg tvisvar sinnum á sólarhring) vegna þess að aukin hættu getur verið á nýrnasteinakvilla (nephrolithiasis).					
Nelfinavir	1.250 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Nelfinavir	↑ 20 til 39%	EÁ
	Stakur 750 mg skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔	EÁ ↔
Ritonavir eykur sermispéttni nelfinavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Viðeigandi skammtar fyrir þessa samsetningu með tilliti til verkunar og öryggis hafa ekki verið ákvarðaðir. Lágmarksávinningur af notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörfum næst með skömmtum sem eru stærri en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.					
Saquinavir	1.000 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Saquinavir ⁴	↑ 15-falt	↑ 5-falt
	400 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	Ritonavir Saquinavir ⁴ Ritonavir	↔ ↑ 17-falt ↔	↔ EÁ ↔

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Lyf sem lagt er mat á	AUC	C _{min}
	Ritonavir eykur sermispéttni saquinavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Einungis skal nota saquinavir ef ritonavir er einnig notað. Ritonavir 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt saquinaviri 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring veitir álíka mikla ef ekki meiri almenna útsetningu fyrir saquinaviri í 24 klst. en saquinavir 1.200 mg þrisvar sinnum á sólarhring án ritonavirs.				
	Í klínískri rannsókn þar sem rannsakaðar voru milliverkanir rifampicins 600 mg einu sinni á sólarhring og saquinavirs 1.000 mg ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, kom fram alvarleg eiturverkun á lifrarfrumur ásamt hækun transamínasa sem nam allt að > 20-földum efri mörkum eðlilegra gilda eftir samhliða notkun í 1 til 5 daga. Vegna hættu á alvarlegri lifrareiðrun, skal ekki nota saquinavir/ritonavir samhliða rifampicini.				
	Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir saquinavir.				
Tipranavir	500 mg með 12 klst. millibili	200 mg með 12 klst. millibili	Tipranavir Ritonavir	↑ 11-falt ↓ 40%	↑ 29-falt EÁ
	Ritonavir eykur styrk tipranavirs í blóði vegna CYP3A hömlunar. Tipranavir verður að gefa ásamt litlum skammti af ritonaviri til að tryggja verkun þess. Ekki skal nota minni skammta af ritonaviri en 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, vegna þess að þeir geta haft áhrif á verkun samsetningarinnar. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum tipranavirs.				
	EÁ: Ekki ákvarðað.				
	1. Byggt á víxlrannsókn með samanburði við amprenavir 1.200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, eitt sér.				
	2. Byggt á víxlrannsókn með samanburði við atazanavir 400 mg einu sinni á dag, eitt sér.				
	3. Byggt á víxlrannsókn með samanburði við indinavir 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring, eitt sér.				
	4. Byggt á víxlrannsókn með samanburði við saquinavir 600 mg þrisvar sinnum á sólarhring, eitt sér.				

Milliverkanir við lyf - Ritonavir ásamt andretróveirulyfjum öðrum en próteasahemlum

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Lyf sem lagt er mat á	AUC	C _{min}
Didanosin	200 mg með 12 klst. millibili	600 mg með 12 klst. millibili, 2 klst. síðar	Didanosin	↓ 13%	↔
	Vegna þess að mælt er með notkun ritonavirs með mat en didanosin á að taka á fastandi maga, skal láta 2,5 klst. líða milli þess sem lyfin eru tekin. Ekki ætti að vera þörf á að breyta skömmtum.				
Delavirdin	400 mg með 8 klst. millibili	600 mg með 12 klst. millibili	Delavirdin ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
	Byggt á samanburði við eldri gögn, virtist ritonavir ekki hafa áhrif á lyfjahvörf delavirdins. Íhuga má að minnka skammta ritonavirs þegar það er gefið í samsetningu með delavirdini.				
Efavirenz	600 mg á 24 klst. fresti	500 mg með 12 klst. millibili	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
	Komið hefur fram hærrí títíni aukaverkana (t.d. sundl, ógleði, dofi/náladofi) og óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofumælingum (hækkuð gildi lifrarendima) þegar ritonavir, notað sem andretróveirulyf, er notað samhliða efavirensi.				
Maraviroc	100 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
	Ritonavir eykur styrk maravirocs í blóði vegna CYP3A hömlunar. Gefa má maraviroc með ritonaviri til að auka útsetningu fyrir maraviroci. Varðandi frekari upplýsingar er bent á samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir maraviroc.				
Nevirapin	200 mg með 12 klst. millibili	600 mg með 12 klst. millibili	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
	Samhliða notkun ritonavirs og nevirapins hefur hvorki í för með sér klínískt mikilvægar breytingar á lyfjahvörfum nevirapins né ritonavirs.				
Raltegravir	400 mg stakur skammtur	100 mg með 12 klst. millibili	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%

Samhliða notkun ritonavirs og raltegravirs getur leitt til minnkaðrar þéttni raltegravirs.				
Zidovudin	200 mg á 8 klst. fresti	300 mg á 6 klst. fresti	Zidovudin	↓ 25% EÁ
Ritonavir getur örvað glucuronsamtengingu zidovudins, sem leiðir til lítilla minnkaðrar þéttni zidovudins. Ekki ætti að vera þörf á að breyta skömmtum.				
EÁ: Ekki ákvarðað				
1. Byggt á samanburði samhliða hópa.				

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Alfa₁-blokkar				
Alfuzosin	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni alfuzosins (sjá kafla 4.3).			
Amfetamínafleiður				
Amfetamín	Ef ritonavir er notað sem andretróveirulyf er líklegt að það hamli CYP2D6 og þar með er búist við að það auki þéttni amfetamíns og afleiða þess. Mælt er með nákvæmu eftirliti með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða ritonaviri, þegar það er notað sem andretróveirulyf (sjá kafla 4.4).			
Verkjalyf				
Buprenorphin	16 mg með 24 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphin			↑ 33%	↑ 108%
Glucuroníð umbrotsefni			↔	↔
Aukin plasmabéttni buprenorphins og virkra umbrotsefna þess olli ekki klínískt marktækum breytingum á lyfhrifum hjá sjúklingum með þol gegn ópíóíðum. Því má vera að ekki þurfi að breyta skammti buprenorphins eða ritonavirs þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Þegar ritonavir er notað samhliða öðrum próteasahemli og buprenorphini skal leita upplýsinga í samantekt um eiginleika lyfs (SPC) fyrir próteasahemilinn sem notaður er samhliða, hvað varðar sértækar upplýsingar um skömmtun.				
Petidin, piroxicam, propoxyfen	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni norpetidins, piroxicams og propoxyfens (sjá kafla 4.3).			
Fentanyl	Búist er við að ritonavir auki plasmabéttni fentanyls vegna þess að ritonavir, notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4. Mælt er með nákvæmu eftirliti með verkun og aukaverkunum (þar með talið öndunarbælingu) þegar fentanyl er notað samhliða ritonaviri.			
Metadon ¹	5 mg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 36%	↓ 38%
Nauðsynlegt getur verið að auka skammta metadons þegar það er notað samhliða ritonaviri hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, vegna hvetjandi áhrifa þess á glucuronsamtengingu. Íhuga skal breytingu á skömmtum, byggt á klínískri svörun sjúklingsins við metadonmeðferðinni.				
Morfín	Þéttni morfíns getur minnkað vegna hvötunar ritonavirs á glucuronsamtengingu, sé það notað samhliða, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf.			
Lyf við hjartaöng				
Ranolazin	Vegna hömlunar CYP3A af völdum ritonavirs er gert ráð fyrir að þéttni ranolazins aukist. Ekki má gefa lyfið samhliða ranolazini (sjá kafla 4.3)			

Áhrif ritonavirs á lyf sem notað eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Lyf við hjartsláttartruflunum				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin Digoxin	<p>Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni amiodarons, bepridils, dronedarons, encainids, flecainids propafenons og kinidins (sjá kafla 4.3).</p> <p>0,5 mg stakur skammtur í bláæð 300 mg á 12 klst. ↑ 86% EÁ fresti í 3 daga</p> <p>0,4 mg stakur skammtur til inntöku 200 mg á 12 klst. ↑ 22% ↔ fresti í 13 daga</p> <p>Verið getur að milliverkunin verði vegna áhrifa ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, á P-glycopróteinmiðlað útlæði digoxins. Með tímanum getur dregið úr aukinni þéttni digoxins sem kemur fram hjá sjúklingum sem nota ritonavir, vegna hvötunar (induction) (sjá kafla 4.4).</p>			
Astmalyf				
Teofyllin ¹	3 mg/kg með 8 klst. millibili	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 43%	↓ 32%
Nauðsynlegt getur verið að auka skammta teofyllins þegar það er gefið samhliða ritonaviri, vegna hvötunar á CYP1A2.				
Krabbameinslyf og kínasahemlar				
Afatinib	20 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst.	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg stakur skammtur	millibili/1 klst. fyrir 200 mg með 12 klst. millibili/samhliða	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg stakur skammtur	gjöf 200 mg með 12 klst. millibili/6 klst. eftir	↑ 11%	↑ 5%
Þéttni í sermi getur aukist vegna hömlunar á BCRP (breast cancer resistance protein) og bráðrar P-gp hömlunar af völdum ritonavirs. Umfang AUC og C _{max} aukningar fer eftir tímasetningu ritonavir gjafar. Gæta skal varúðar við gjöf afatinibs samhliða Norvir (sjá SmPC fyrir afatinib). Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast afatinibi.				
Abemaciclib	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A4 hömlunar af völdum ritonavirs.			
Forðast skal samhliða notkun abemaciclibs og Norvir. Ef samhliða notkun er talin nauðsynleg skal sjá skammtaáðlögun í SmPC fyrir abemaciclib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast abemaciclibi.				
Apalutamid	Apalutamid er í meðallagi öflugur CYP3A4 virki og það getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir ritonaviri og hugsanlegrar skerðingar á veirufræðilegri svörun. Auk þess getur styrkur í blóði hækkað við samhliða notkun með ritonaviri sem getur leitt til hugsanlegra alvarlegra aukaverkana þ.m.t. krampa.			
Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs og apalutamids.				
Ceritinib	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A og P-gp hömlunar af völdum ritonavirs. Gæta skal varúðar við gjöf ceritinib samhliða Norvir. Sjá SmPC fyrir ceritinib fyrir ráðleggingar um skammtaáðlögun. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast ceritinibi.			
Dasatinib, nilotinib, vincristin, vinblastin	Styrkur í blóði getur hækkað þegar ritonavir er gefið samhliða og hætta á aukaverkunum því aukist.			

Áhrif ritonavirs á lyf sem notað eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Encorafenib	Styrkur í blóð getur hækkað við samhliða notkun með ritonaviri sem getur leitt til aukinnar hættu á eiturverkunum, þar með talið alvarlegum aukaverkunum eins og lengingu á QT-bili. Forðast skal samhliða notkun encorafenibs og ritonavirs. Ef ávinningurinn er talinn vega þyngra en áhættan og nauðsynlegt er að nota ritonavir, skal fylgjast vel með sjúklingum með tilliti til öryggis.			
Fostamatínib	Samhliða gjöf fostamatínibs með ritónavír kann að auka útsetningu fyrir R406 umbrotsefni fostamatínibs sem getur leitt til skammtaháðra aukaverkana á borð við eiturverkun á lifur, dauftyfningafæð, háþrýsting eða niðurgang. Fylgja skal ráðleggingum um lækun skammta sem er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir fostamatínib ef slík tilvik koma upp.			
Ibrutinib	Styrkur ibrutinibs í blóði getur hækkað vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs, sem leiðir til aukinnar hættu á eiturverkun, þar með talið æxlislýsuheilkenni. Forðast skal gjöf ibrutinibs samhliða ritonaviri. Ef ávinningurinn er talinn vega þyngra en áhættan og nauðsynlegt er að nota ritonavir, skal lækka skammt ibrutinibs í 140 mg og fylgjast vel með sjúklingnum með tilliti til eiturverkana.			
Neratinib	Þéttni í sermi getur hækkað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum ritonavirs. Ekki má nota neratinib og Norvir samhliða vegna alvarlegra og/eða lífhættulegra hugsanlegra aukaverkana, þar með talið eiturverkanir á lifur (sjá kafla 4.3).			
Venetoclax	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs sem leiðir til aukinnar hættu á æxlislýsuheilkenni við upphafsskammt og meðan á skammtaaukningartímabili stendur (sjá kafla 4.3 og lesið SmPC fyrir venetoclax). Hjá sjúklingum sem hafa lokið skammtaaukningartímabili og eru á föstum skammti daglega skal minnka skammt venetoclax um að minnsta kosti 75% þegar það er notað ásamt öflugum CYP3A hemlum (sjá leiðbeiningar um skammta í SmPC fyrir venetoclax)..			

Segavarnarlyf

Rivaroxaban	10 mg stakur skammtur	600 mg með 12 klst. millibili	↑ 153%	↑ 55%
Hömlun á CYP3A og P-gp leiðir til aukins plasmastyrks og lyfhrifa rivaroxabans sem getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Þar af leiðandi er ekki mælt með notkun ritonavirs hjá sjúklingum sem fá rivaroxaban.				
Vorapaxar	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs. Ekki er mælt með gjöf vorapaxar samhliða Norvir (sjá kafla 4.4 og SmPC fyrir vorapaxar).			
Warfarin	5 mg stakur skammtur	400 mg með 12 klst. millibili		
S-Warfarin			↑ 9%	↓ 9%
R-Warfarin			↓ 33%	↔
Hvötun CYP1A2 og CYP2C9 leiðir til minni þéttni R-warfarins en virðist hafa lítil áhrif á S-warfarin þegar það er notað samhliða ritonaviri. Minni þéttni R-warfarins getur leitt til minni segavarnar og því er mælt með eftirliti með blóðstorkuþáttum þegar warfarin er gefið samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöf.				

Krampastillandi lyf

Carbamazepin	Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmáþéttni carbamazepins. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar carbamazepin er gefið samhliða ritonaviri.
--------------	---

Áhrif ritonavirs á lyf sem notað eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Divalproex, lamotrigín, fenytoín	Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlörf eða sem andretróveirulyf hvatar oxun í gegnum CYP2C9 og glucuronsamtengingu og er sökum þessa talið draga úr plasmabéttni krampastillandi lyfja. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með þéttni í sermi eða verkun, þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri. Fenytoín getur dregið úr þéttni ritonavirs í sermi.			

Bunglyndislyf

Amitriptylín, fluoxetín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín	Líklegt er að ritonavir, notað sem andretróveirulyf, hamli CYP2D6 og er sökum þess talið auka þéttni imipramíns, amitriptylíns, nortriptylíns, fluoxetíns, paroxetíns og sertralíns. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri, notað sem andretróveirulyf (sjá kafla 4.4).			
Desipramín	100 mg stakur skammtur til inntöku	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 145%	↑ 22%
AUC fyrir 2-hydroxy umbrotsefnið minnkaði um 15% og C _{max} um 67%. Mælt er með því að minnka skammta desipramíns þegar það er notað samhliða ritonaviri, notað sem andretróveirulyf.				
Trazodon	50 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili	↑ 2,4-falt	↑ 34%
Fram kom aukin tíðni aukaverkana sem tengjast trazodoni þegar það var gefið samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlörf. Gæta skal varúðar þegar trazodon er notað samhliða ritonaviri. Hefja skal meðferð með minnsta skammti af trazodoni og fylgjast með klínískri svörun og hvernig það þolist.				

Lyf við þvagsýrugigt

Colchicín	Búast má við því að þéttni colchicíns aukist þegar það er gefið samhliða ritonaviri. Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum milliverkunum hjá sjúklingum sem fá meðferð með colchicíni og ritonaviri (CYP3A og P-gp hemlum) hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4). Varðandi frekari upplýsingar er bent á samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir colchicín.			
-----------	---	--	--	--

Andhistamín

Astemizól, terfenadín	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni astemizóls og terfenadíns (sjá kafla 4.3).			
Fexofenadín	Ritonavir getur haft áhrif á P-glycopróteinmiðlað útlæði fexofenadíns, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlörf. Þessi áhrif geta leitt til aukinnar þéttni fexofenadíns. Dregið getur úr aukinni þéttni fexofenadíns með tímanum vegna hvötunar (induction).			
Loratadín	Líklegt er að ritonavir, notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlörf eða sem andretróveirulyf, hamli CYP3A og er sökum þess talið auka plasmabéttni loratadíns. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar loratadín er gefið samhliða ritonaviri.			

Lyf gegn sýkingum

Fusidínsýra	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni bæði fusidínsýru og ritonavirs (sjá kafla 4.3).			
Rifabutin ¹	150 mg daglega	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 4-falt	↑ 2,5-falt
25-O-desacetyl-rifabutin-umbrotsefni			↑ 38-falt	↑ 16-falt

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
	Vegna mikillar aukningar á AUC fyrir rifabutin, má ekki nota rifabutin samhliða ritonaviri, notað sem andretróveirulyf (sjá kafla 4.3). Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt rifabutins í 150 mg 3 sinnum í viku þegar ritonavir er notað samhliða ákveðnum próteasahemlum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörfin. Leita skal nánari upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi próteasahemil. Hafa skal í huga opinberar ráðleggingar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV-sýktum sjúklingum.			
Rifampicin	Rifampicin getur örvað efnaskipti ritonavirs, en takmarkaðar upplýsingar benda til þess að þegar stórir skammtar af ritonaviri (600 mg tvisvar á dag) eru gefnir samhliða rifampicini verði viðbótar örvandi áhrif rifampicins lítil og hafi engin klínískt marktæk áhrif á þéttni ritonavirs í háskammta meðferð með ritonaviri. Áhrif ritonavirs á rifampicin eru ekki þekkt.			
Voriconazol	200 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	↓ 82%	↓ 66%
	200 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	↓ 39%	↓ 24%
	Ekki má nota ritonavir sem andretróveirulyf samhliða voriconazoli, vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir lækkun í þéttni voriconazols (sjá kafla 4.3). Forðast skal samhliða notkun voriconazols og ritonavirs þegar það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, nema ef mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlætir notkun voriconazols.			
Atovaquon	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hvarar glucuronsamtengingu og er sökum þess talið draga úr plasmabéttni atovaquons. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með sermispéttni og verkun þegar atovaquon er gefið samhliða ritonaviri.			
Bedaquilin	Rannsóknir á milliverkunum með ritonaviri eingöngu liggja ekki fyrir. Í rannsókn á milliverkunum með stökum skammti af bedaquilini og endurteknunum skömmtum af lopinaviri/ritonaviri jókst AUC fyrir bedaquilin um 22%. Þessi aukning er líklega vegna ritonavirs og greinilegri áhrif geta sést við samhliða gjöf í langan tíma. Vegna hættu á aukaverkunum sem tengjast bedaquilini á að forðast samhliða gjöf. Ef ávinningur vegur hins vegar þyngra en áhætta skal gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Mælt er með tíðara eftirliti með hjartalínuriti og að fylgst sé með transamínósum (sjá kafla 4.4 og samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bedaquilin).			
Clarithromycin	500 mg með 12 klst. millibili	200 mg með 8 klst. millibili	↑ 77%	↑ 31%
14-OH clarithromycin umbrotsefni	↓ 100%			
	Vegna stórs skammtabils (therapeutic window) clarithromycins ætti ekki að vera þörf á að minnka skammta hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki skal nota stærri skammta af clarithromycin en 1 g á dag, samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal íhuga að minnka skammta clarithromycins. Hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins á bilinu 30 til 60 ml/mín. skal minnka skammtinn um 50%. Hjá sjúklingum með minni úthreinsun kreatínins en 30 ml/mín. skal minnka skammtinn um 75%.			
Delamanid	Rannsóknir á milliverkunum með ritonaviri eingöngu liggja ekki fyrir. Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á milliverkunum með delamanidi 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og lopinaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 14 daga jókst útsetningin fyrir umbrotsefni delamanids DM-6705 um 30%. Vegna hættu á QTC lengingu í tengslum við DM 6705 ef samhliða gjöf delamanids og ritonavirs er talin nauðsynleg er mjög reglulegt eftirlit með hjartalínuriti allt delamanid meðferðartímabilið ráðlagt (sjá kafla 4.4 og samantekt á eiginleikum delamanids).			
Erytromycin, itraconazol	Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmabéttni erytromycins og itraconazols. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar erytromycin eða itraconazol er gefið samhliða ritonaviri.			

Áhrif ritonavirs á lyf sem notað eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Ketoconazol	200 mg daglega	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 3,4-falt	↑ 55%
	Ritonavir hamlar CYP3A4 miðluðum umbrotum ketoconazols. Íhuga skal að minnka skammta ketoconazols sökum aukinnar tíðni aukaverkana frá meltingarfærum og lifur, þegar það er gefið samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á efnahvörf.			
Sulfametoxazol/trimetoprim ²	800 mg/160 mg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 20%/↑ 20%	↔
	Breyting á skömmtum sulfametoxazols/trimetoprim vegna samhliða notkunar með ritonaviri ætti ekki að vera nauðsynleg.			

Geðrofslyf/sefandi lyf

Clozapin, pimizid	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni clozapins og pimozids (sjá kafla 4.3).
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir notað sem andretróveirulyf, hamlar líklega CYP2D6 og er sökum þess talið auka þéttni haloperidols, risperidons og tioridazins. Ráðlagt er að viðhafa náíð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri þegar það er notað sem andretróveirulyf.
Lurasidon	Vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs er gert ráð fyrir aukinni þéttni lurasidons. Ekki má gefa lyfið samhliða lurasidoni (sjá kafla 4.3).
Quetiapin	Búast má við aukinni þéttni quetiapins vegna hömlunar ritonavirs á CYP3A. Ekki á að gefa Norvir og quetiapin samhliða þar sem það getur aukið quetiapintengdar eiturverkanir (sjá kafla 4.3).

β₂-örvi (langvirkur)

Salmeterol	Ritonavir hamlar CYP3A4 og þess vegna má búast við áberandi aukningu á styrk salmeterols í plasma. Því er samhliða notkun ekki ráðlögð.
------------	---

Kalsíumgangalokar

Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmabéttni kalsíumgangaloka. Ráðlagt er að viðhafa náíð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri.
---------------------------------	---

Endóthelínblokkar

Bosentan	Þegar bosentan og ritonavir eru gefin samhliða þá eykst hámarksþéttni (C _{max}) við jafnvægi (steady state) og flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir bosentan.
Riociguat	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A og P-gp hömlunar af völdum ritonavirs. Ekki er mælt með gjöf riociguats samhliða Norvir (sjá kafla 4.4 og SmPC fyrir riociguat).

Ergotafleiður

Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni ergotafleiða (sjá kafla 4.3).
--	---

Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar

Cisaprid	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni cisaprids (sjá kafla 4.3).
----------	--

Áhrif ritonavirs á lyf sem notað eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
---------------------------	--	----------------------	---	--

Veirulyf með beina verkun á lifrabólgu C veiru

Glecaprevir/pibrentasvir	Sermisþéttni getur aukist vegna P-glykopróteins, BCRP og OATP1B hömlunar af völdum ritonavirs.			
	Ekki er mælt með samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og Norvirs vegna aukinnar hættu á ALT hækkun í tengslum við aukna útsetningu fyrir glecapreviri.			

HCV próteasahemlar

Simeprevir	200 mg daglega	100 mg með 12 klst. millibili	↑ 7,2-falt	↑ 4,7-falt
	Ritonavir eykur plasmáþéttni simeprevirs sem er afleiðing af CYP3A4 hömlun. Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs og simeprevirs.			

HMG-Co-A reductasahemlar

Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Við því er búist að plasmáþéttni HMG-CoA reductasahemla sem eru verulega háðir CYP3A umbroti, til dæmis lovastatins og simvastatins, muni aukast umtalsvert við samhliða notkun þeirra og ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Vegna þess að aukin þéttni lovastatins og simvastatins getur valdið aukinni hættu á að sjúklingar fái vöðvakvilla (myopathy), þar á meðal rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) má ekki nota þessi lyf samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3). Umbrot atorvastatins eru minna háð CYP3A. Þó brotthvarf rosuvastatins sé ekki háð CYP3A, hefur sést aukin útsetning fyrir rosuvastatini við samhliða gjöf með ritonaviri. Verkunarmátinn sem liggur til grundvallar þessari milliverkun er ekki þekktur, en gæti verið vegna hömlunar flutningspróteina. Við samhliða notkun með ritonaviri, hvort sem það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf skal nota minnsta mögulega skammt atorvastatins eða rosuvastatins. Umbrot pravastatins og fluvastatins eru óháð CYP3A og ekki er búist við milliverkun við ritonavir. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin.			
---	--	--	--	--

Getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormón

Etinylestradiol	50 µg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 40%	↓ 32%
	Vegna minni þéttni etinylestradiols skal íhuga notkun sæðishindrandi getnaðarvarna eða annarra getnaðarvarna sem ekki innihalda hormón þegar ritonavir er notað samhliða, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Líklegt er að ritonavir hafi áhrif á blæðingar frá legi og dragi úr verkun getnaðarvarna sem innihalda estradiol (sjá kafla 4.4).			

Ónæmisbælandi lyf

Ciclosporin, tacrolimus, everolimus	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmáþéttni ciclosporins, tacrolimus og everolimus. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri.			
-------------------------------------	---	--	--	--

Blóðfituþemprandi lyf

Lomitapid	CYP3A4 hemlar auka útsetningu lomitapids, öflugir hemlar auka útsetningu u.þ.b. 27-falt. Vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs er búist við að þéttni lomitapids aukist. Samhliða notkun Norvir og lomitapids er ekki ráðlögð (sjá lyfjaupplýsingar fyrir lomitapid) (sjá kafla 4.3).			
-----------	---	--	--	--

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Fosfodiesterasahemlar (PDE5)				
Avanafil	50 mg stakur skammtur Ekki á að nota avanafil samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3).	600 mg með 12 klst. millibili	↑ 13-falt	↑ 2,4-falt
Sildenafil	100 mg stakur skammtur Gæta skal varúðar við samhliða notkun sildenafil til meðferðar á rístruflunum og ritonavirs hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, og undir engum kringumstæðum skulu skammtar sildenafil vera stærri en 25 mg á 48 klst. (sjá einnig kafla 4.4). Ekki má nota sildenafil samhliða ritonaviri handa sjúklingum með lungnagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.3).	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 11-falt	↑ 4-falt
Tadalafil	20 mg stakur skammtur Gæta skal varúðar við samhliða notkun tadalafil við rístruflunum og ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, og nota skal skammta sem ekki eru stærri en 10 mg af tadalafil á 72 klst. fresti, ásamt auknu eftirliti með aukaverkunum (sjá kafla 4.4). Þegar tadalafil er notað samtímis ritonaviri hjá sjúklingum sem eru með lungnaháþrýsting, er vísað í samantekt á eiginleikum tadalafil.	200 mg með 12 klst. millibili	↑ 124%	↔
Vardenafil	5 mg stakur skammtur Ekki á að nota vardenafil samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3).	600 mg með 12 klst. millibili	↑ 49 falt	↑ 13-falt
Róandi lyf/svefnlyf				
Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam sem gefið er með inntöku eða inndælingu	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmáþéttni clorazepats, diazepam, estazolams og flurazepam (sjá kafla 4.3). Midazolam umbrotar mikið aukna þéttni þessa benzodiazepins. Ekki hefur farið fram nein milliverkanarannsókn á samhliða notkun Norvir og benzodiazepina. Á grundvelli upplýsinga um aðra CYP3A4 hemla er gert ráð fyrir að plasmáþéttni midazolams verði umtalsvert meiri þegar midazolam er gefið með inntöku. Þess vegna á ekki að nota Norvir samhliða midazolami sem gefið er með inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar við samhliða notkun Norvir og midazolams sem gefið er með inndælingu. Upplýsingar um samhliða notkun midazolams sem gefið er með inndælingu og annarra próteasahemla benda til þess að plasmáþéttni midazolams geti hugsanlega aukist 3-4 falt. Ef Norvir er notað samhliða midazolami sem gefið er með inndælingu skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira midazolam en einn skammtur.			
Triazolam	0,125 mg stakur skammtur	200 mg í 4 skömmtum	↑ > 20-falt	↑ 87%
Petidin	50 mg stakur skammtur til inntöku	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidin-umbrotsefni			↑ 47%	↑ 87%
Ekki má nota ritonavir samhliða petidini vegna aukinnar þéttni umbrotsefnisins norpetidins, sem hefur bæði verkjastillandi áhrif og örvandi áhrif á miðtaugakerfið. Aukin þéttni norpetidins getur aukið hættu á áhrifum á miðtaugakerfið (t.d. krampar), sjá kafla 4.3.				

Áhrif ritonavirs á lyf sem notað eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Alprazolam	1 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili í 2 daga 500 mg með 12 klst. millibili í 10 daga	↑ 2,5-falt ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Eftir að ritonavir var gefið kom fram hömlun á umbrotum alprazolams. Eftir að ritonavir hafði verið notað í 10 daga sást engin hömlun af völdum þess. Gæta skal varúðar fyrstu dagana þegar alprazolam er notað samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, þar til umbrot alprazolams hafa aukist.				
Buspiron	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A og er sökum þess talið auka plasmabættni buspirons. Ráðlagt er að viðhafa náðið eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar buspiron er gefið samhliða ritonaviri.			

Svefnlyf

Zolpidem	5 mg	200 mg í 4 skömmtum	↑ 28%	↑ 22%
Nota má zolpidem og ritonavir samhliða, en hafa skal náðið eftirlit með óhóflegum róandi áhrifum.				

Lyf til að hætta reykingum

Bupropion	150	100 með 12 klst. millibili	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 með 12 klst. millibili	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion er aðallega umbrotið af CYP2B6. Búast má við lægri styrk bupropions við samhliða gjöf með ritonaviri í endurteknum skömmtum. Þessi áhrif eru talin vera vegna virkjunar á umbrotum bupropions. Þrátt fyrir þetta á ekki að nota meira en ráðlagða skammta af bupropioni því ritonavir hefur einnig sýnt hamlandi áhrif á CYP2B6 <i>in vitro</i> . Við skammtíma notkun ritonavirs í lágum skömmtum (200 mg tvisvar á dag í 2 daga) með bupropioni sást ekki marktækar milliverkanir öfugt við sem sést við langtíma notkun ritonavirs, sem bendir til að lækkun á styrk bupropions eigi sér stað nokkrum dögum eftir að samhliða gjöf með ritonaviri hefst.				

Sterar

Fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon, til innöndunar, inndælingar eða í nef.	Greint hefur verið frá almenntri (systemic) barksteraverkun, þ.m.t. Cushingsheilkenni og bælingu nýrnahetna (í rannsókninni reyndist plasmabættni kortisóls hafa minnkað um 86%), hjá sjúklingum sem nota ritonavir og fluticasonprópiónat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef. Þetta gæti einnig gerst við notkun annarra barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, t.d. budesonids og triamcinolons. Þar af leiðir að ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og þessara sykurstera, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en áhætta af almenntri barksteraverkun (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að minnka skammt sykurstera og fylgjast náðið með staðbundum og almennum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem ekki er hvarfefni CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur kann svo að vera að ef hætta á notkun sykurstera þá verði slíkt að gerast smám saman á löngum tíma.			
Dexametason	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A og er sökum þess talið auka plasmabættni dexametasons. Ráðlagt er að viðhafa náðið eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar dexametason er gefið samhliða ritonaviri.			
Prednisolon	20 mg	200 mg með 12 klst. millibili	↑ 28%	↑ 9%

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C_{max} lyfsins sem gefið er samhliða
---------------------------	--	----------------------	---	---

Ráðlagt er að viðhafa náðið eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar prednisolon er gefið samhliða ritonaviri. AUC fyrir umbrotsefnið prednisolon jókst um 37% eftir 4 daga notkun með ritonaviri og um 28% eftir 14 daga notkun ritonavirs.

Uppbótarmeðferð með skjaldkirtilhormónum

Levothyroxin	Greint hefur verið frá tilfellum eftir markaðssetningu sem benda til hugsanlegra milliverkana milli lyfja sem innihalda ritonavir og levothyroxin. Fylgjast á með stýrihormóni skjaldkirtils hjá sjúklingum sem fá meðferð með levothyroxini að minnsta kosti fyrsta mánuðinn eftir að ritonavir meðferð er hafin og/eða stöðvuð.
--------------	---

EA: Ekki ákvarðað

- Byggt á samanburði samhliða hópa.
- Sulfametoxazol var gefið samhliða trimetoprimi.

Greint hefur verið frá atvikum tengdum hjarta og taugakerfi þegar ritonavir hefur verið gefið samhliða disopyramidi, mexiletini eða nefazodoni. Ekki er hægt að útiloka að um milliverkanir lyfja sé að ræða.

Vegna þess að ritonavir er mikið próteinbundið skal til viðbótar ofangreindum aukaverkunum hafa í huga hugsanlega aukningu á verkun og eiturverkunum vegna útruðnings lyfsins úr próteinbindingu af völdum lyfja sem notuð eru samhliða.

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf

Mikilvægar upplýsingar varðandi milliverkanir þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf er einnig að finna í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir próteasahemilinn sem notaður er samhliða.

Prótónpumpuhemlar og H_2 blokkar

Prótónpumpuhemlar og H_2 blokkar (t.d. omeprazol eða ranitidin) geta lækkað styrk próteasahemla sem gefnir eru samhliða. Varðandi sértækar upplýsingar um áhrif samhliða gefins sýruminnkandi lyfs er vísað í samantekt á eiginleikum próteasahemilsins sem gefinn er samhliða. Miðað við rannsóknir á milliverkunum ritonavirs gefið með öðrum próteasahemlum (lopinavir/ritonavir, atazanavir) hefur samhliða gjöf omeprazols eða ranitidins ekki marktæk áhrif á virkni ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þrátt fyrir litla breytingu á útsetningu (u.þ.b. 6 -18%).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Mikill fjöldi (6.100 lifandi fædd börn) þungaðra kvenna hefur notað ritonavir á meðgöngu, af þeim fjölda höfðu mæður 2.800 lifandi fæddra barna notað lyfið á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Þessar upplýsingar vísa að mestu til notkunar þar sem ritonavir var notað ásamt öðrum lyfjum og ekki í meðferðarskömmum ritonavirs heldur minni skömmum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla. Þessar upplýsingar benda ekki til aukins hlutfalls fæðingargalla, samanborið við hlutfallið sem kemur fram í lýðgrunduðu (population based) eftirlitskerfi með fæðingargöllum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Norvir má nota á meðgöngu ef klínísk þörf krefur.

Ritonavir milliverkar við getnaðarvarnarlyf til inntöku. Meðan á meðferð stendur skal því nota aðra, örugga og tryggja getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Takmörkuð birt gögn greina frá að ritonavir sé til staðar í brjóstamjólk.

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ritonavirs á brjóstmylking eða áhrif lyfsins á mjólkurmyndun. Vegna möguleika á (1) HIV-smiti (hjá HIV-neikvæðum ungbörnum), (2) þróun ónæmra veira (hjá HIV-jákvæðum ungbörnum) og (3) alvarlegum aukaverkunum á brjóstmylking skulu konur sem lifa með HIV ekki hafa barn á brjósti ef þær eru á meðferð með Norvir.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif ritonavirs á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda ekki til þess að ritonavir hafi skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sundl er þekkt aukaverkun sem ætti að hafa þær í huga við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf

Aukaverkanir sem tengjast notkun ritonavirs sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eru háðar viðkomandi próteasahemli sem notaður er samhliða. Upplýsingar um aukaverkanir er að finna í SPC fyrir viðkomandi próteasahemil.

Ritonavir notað sem andretróveirulyf

Aukaverkanir hjá fullorðnum sem hafa komið fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Algengustu aukaverkanirnar sem hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá ritonavitr eitt og sér eða í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum eru aukaverkanir frá meltingarvegi (þar á meðal niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir (í efri og neðri hluta kviðar)), truflanir á taugaboðum (þar á meðal náladofi og dofi í munnholi) og þreyta/þróttleysi.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi í meðallagi alvarlegum til alvarlegum aukaverkunum sem hugsanlega eða líklega tengjast ritonaviri. Innan tíðniflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Aukaverkanir sem flokkaðar eru undir tíðni ekki þekkt komu fram eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Fækkun hvítra blóðkorna, minnkun blóðrauða, fækkun daufkyrninga, fjölgun rauðkyrninga, blóðflagnafæð.
	Sjaldgæfar	Fjölgun daufkyrninga.
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi, þar á meðal ofsakláði og bjúgur í andliti.
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðkólesterólhækkun, blóðþriglýseríðahækkun, þvagsýrugigt, bjúgur og útlímabjúgur, vökvaskortur (venjulega ásamt einkennum frá meltingarfærum).
	Sjaldgæfar	Sykursýki.
	Mjög sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun.
Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðskynstruflanir, dofi/náladofi í munni og útlimum, höfuðverkur, sundl, útlægur taugakvilli.
	Algengar	Svefnleysi, kvíði, rugl, athyglisbrestur, yfirlið, krampar.
Augu	Algengar	Þokusýn.
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartadrep.
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, lágþrýstingur þar á meðal stöðubundinn lágþrýstingur, útlímakuldi.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Kokbólga, verkur í munnkoki, hósti.
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir (í efri og neðri hluta kviðar), ógleði, niðurgangur (þar á meðal mjög mikill niðurgangur með ójafnvægi blóðsalta), uppköst, meltingartruflanir.
	Algengar	Lystarleysi, vindgangur, sár í munni, blæðingar í meltingarvegi, vélindabakflæðissjúkdómur, brisbólga.
Lifur og gall	Algengar	Lifrabólga (þar með talið hækkun á AST, ALT, GGT), hækkun á bilirubini í blóði (þ.m.t. gula).
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Kláði, útbrot (þar með talið ertiroði og dröfnuörðuútbrot).
	Algengar	Þrymlabólur
	Mjög sjaldgæfar	Stevens Johnson heilkenni, drep í húðþekju.
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir og bakverkir.
	Algengar	Vöðvaþroti, rákvöðvalýsa (rhabdomyolysis), vöðvaverkir, vöðvakvilli/aukning á kreatínínasa (CPK).
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Aukin þvaglát, skert nýrnastarfsemi (t.d. minnkuð þvaggmyndun og kreatínínhækkun).
	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun.
	Tíðni ekki þekkt	Nýrnasteinar
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Asatíðir (menorrhagia).
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta þar með talið þróttleysi, skyndilegur andlitsroði og hitakóf.
	Algengar	Hiti, þyngdartap.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun amylasa, lækkun bæði óbundins og heildar tyroxins.
	Sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun, hækkun magnesíums og hækkun alkalísks fosfatasa.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukning á lifrartransaminösum upp fyrir meira en fimmföld eðlileg efri mörk, klínísk lifrabólga og gula hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fengið hafa ritonavir eitt og sér eða samtímis öðrum andretróveirulyfjum.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá sjálfsöfnæmissjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi og sjálfsöfnæmis lifrabólgu); tíminn sem greint hefur verið frá að líði þar til slíkt kemur fram er hins vegar breytilegri og getur þetta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Brisbólga hefur sést hjá sjúklingum í meðferð með ritonaviri, þar á meðal hjá þeim sem fengið hafa aukningu þríglýseríða í blóði. Í sumum tilvikum hafa orðið dauðsföll. Sjúklingar með langt genginn HIV sjúkdóm eru hugsanlega í hættu með að fá aukningu þríglýseríða í blóði og brisbólgu (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Öryggi Norvir hjá börnum 2 ára og eldri er svipað og það sem sést hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Reynsla af bráðri ofskömmun með ritonaviri hjá mönnum er takmörkuð. Einn sjúklingur í klínískri rannsókn tók inn 1.500 mg/sólarhring af ritonaviri í 2 daga og greindi frá dofa/náladofa (paraesthesia) sem hvarf eftir að skammturinn var minnkaður. Greint hefur verið frá tilviki um nýrnabilun með rauðkyrningageri (eosinophilia).

Meðal vísbendinga um eituverkanir sem sáust hjá dýrum (mýs og rottur) voru vanvirkni (decreased activity), ósamhæfðar hreyfingar (ataxia), mæði (dyspnoea) og skjálfti.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmtun með ritonaviri. Meðferð við ofskömmtun ritonavirs ætti að vera almenn stuðningsmeðferð, þar á meðal að fylgst sé með lífsmörkum og klínískt ástand sjúklingsins metið. Vegna leysnieiginleika og mögulegs brotthvarfs um meltingarveginn (transintestinal elimination) er á það bent að meðferð við ofskömmtun gæti falið í sér magaskolon og gjöf lyfjakola. Vegna þess að ritonavir er að mestu umbrotið í lifur og er mikið próteinbundið er ósennilegt að skilun sé gagnleg nema að óverulegu leyti til að fjarlægja lyfið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, próteasahemlar. ATC flokkur: J05A E03.

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf

Jákvæð áhrif ritonavirs á lyfjahvörf byggjast á því að ritonavir verkar sem öflugur hemill á umbrot sem verða fyrir tilstilli CYP3A. Hversu mikil jákvæð áhrif, byggist á umbrotaferlum próteasahemlanna sem notaðir eru samhliða og áhrifum samhliða próteasahemilsins á umbrot ritonavirs. Hámarkshömlun á lyfjahvörfum próteasahemilsins sem notaður er samhliða næst yfirleitt með skammti ritonavirs sem er 100 mg daglega til 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, og er háð próteasahemlinum sem notaður er samhliða. Varðandi nánari upplýsingar um áhrif ritonavirs á umbrot próteasahemilsins sem notaður er samhliða er vísað í kafla 4.5, og samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi próteasahemil.

Ritonavir notað sem andretróveirulyf

Ritonavir, sem er virkt eftir inntöku, er peptíðhermandi hemill HIV-1 og HIV-2 aspartylpróteasa. Hömlun á HIV próteasa veldur því að ensímin geta ekki myndað *gag-pol* fjölpróteinforstigið sem leiðir til myndunar á HIV einingum (particles) með óþroskaða formgerð, sem geta ekki byrjað nýjan sýkingarhring. Ritonavir hefur sértæka sækni í HIV próteasa og hefur litla hamlandi verkun á aspartylpróteasa í mönnum.

Ritonavir var fyrsti próteasahemillinn (samþykktur 1996) sem sýnt var fram á í rannsókn með klínískum endapunktum, að hefði verkun. Vegna þess að ritonavir hefur hamlandi áhrif á lyfjahvörf felst klínísk notkun ritonavirs hins vegar fyrst og fremst í því að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla (sjá kafla 4.2).

Áhrif á hjartalínurit

Í slembaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn (moxifloxacin 400 mg einu sinni á sólarhring) með lyfleysu á 45 heilbrigðum fullorðnum með 10 mælingar á 12 klukkustundum á degi 3 var QTcF bil metið. Meðaltalshámark (95% efra öryggisbil) breytinga á QTcF bili miðað við lyfleysu var 5,5 (7,6) fyrir 400 mg ritonavir tvisvar á sólarhring. Útsetning fyrir ritonaviri á degi 3 var u.þ.b. 1,5 sinnum hærrí en sást við 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring við jafnvægi. Enginn þátttakenda fékk lengingu QTcF um ≥ 60 msek frá upphafsgildi eða QTcF bil sem fór yfir 500 msek sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur.

Smávægileg lenging PR bils sást einnig hjá þátttakendum sem fengu ritonavir í sömu rannsókn á degi 3. Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi á PR bili voru frá 11,0 til 24,0 msek á 12 klukkustunda bili eftir skammt. Hámarks PR bil var 252 msek og annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof (heart block) sást ekki (sjá kafla 4.4).

Ónæmi (resistance)

Ritonavirónæmir stofnar af HIV-1 hafa verið valdir (selected) *in vitro* og einangraðir úr sjúklingum í meðferð með ráðlögðum skömmtum af ritonaviri.

Minnkun á andretróveiruvirkni ritonavirs er fyrst og fremst tengd próteasastökkbreytingunum V82A/F/T/S og I84V. Uppsöfnun annarra stökkbreytinga á próteasaerfðavísinum (þar með talið í seti 20, 33, 36, 46, 54, 71 og 90) getur einnig átt þátt í ónæmi fyrir ritonaviri. Eftir því sem stökkbreytingar tengdar ónæmi fyrir ritonaviri safnast upp, getur almennt séð dregið úr úrvali annarra próteasahemla sökum krossónæmis. Leita skal upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir hina próteasahemlana eða opinbera, stöðuga uppfærslu upplýsinga, til að fá frekari upplýsingar varðandi stökbreytingar próteasa tengdar minnkuðu næmi fyrir þessum lyfjum.

Klínískar upplýsingar um lyfhrif

Áhrif ritonavirs (eins og sér eða með öðrum andretróveirulyfjum) á líffræðilegar mælingar sjúkdómsvirkni, til dæmis fjölda CD4 frumna og veiru-RNA, voru metin í nokkrum rannsóknum á HIV-1 sýktum sjúklingum. Eftirfarandi rannsóknir eru mikilvægastar.

Notkun handa fullorðnum

Samanburðarrannsókn sem lauk árið 1996, á ritonaviri sem viðbótarmeðferð hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem voru fyrir í viðamikilli (extensive) meðferð með núkleósíðahliðstæðum og voru í upphafi (baseline) með CD4 ≤ 100 frumur/ μl , sýndi minnkaða dánartíðni og fækkun ýmissa atvika sem einkenna AIDS. Meðaltalsbreyting frá upphafsgildi, á 16 vikna tímabili, fyrir HIV RNA-gildi var $-0,79 \log_{10}$ (mesta meðaltalslækkun var $1,29 \log_{10}$) hjá þeim hópnum sem fékk ritonavir samanborið við $-0,01 \log_{10}$ hjá viðmiðunarhópnum. Þeir núkleósíðar sem oftast voru notaðir í þessari rannsókn voru zidovudín, stavudín, didanosín og zalcitabín.

Í rannsókn sem lauk árið 1996, sem gerð var hjá sjúklingum sem ekki voru með eins langt genginn HIV-1 sjúkdóm (CD4 200-500 frumur/ μl) og sem ekki höfðu áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum leiddi ritonavir eitt sér eða við samtímis meðferð með zidovudíni til fækkunar á veirum í plasma (reduced viral load) og til fjölgunar á CD4. Meðaltalsbreyting frá upphafsgildi, á 48 vikna tímabili fyrir HIV RNA-gildi, var $-0,88 \log_{10}$ hjá þeim hópnum sem fékk ritonavir samanborið við $-0,66 \log_{10}$ hjá hópnum sem fékk ritonavir + zidovudín og samanborið við $-0,42 \log_{10}$ hjá hópnum sem fékk zidovudín.

Meta ætti áframhaldandi meðferð með ritonaviri út frá veirufjölda vegna hættu á því að fram komi ónæmi, svo sem lýst er í kafla 4.1 Ábendingar.

Notkun handa börnum

Í opinni rannsókn, sem lauk árið 1998, hjá HIV sýktum börnum sem voru í klínísku jafnvægi var marktækur munur ($p = 0,03$) á greinanlegum RNA gildum, þriggja lyfja meðferðinni (ritonavir, zidovudín og lamivudín) í hag, eftir 48 vikna meðferð.

Í rannsókn sem lauk árið 2003, fengu 50 HIV-1 smituð börn, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með próteasahemli eða lamivudíni, á aldrinum 4 vikna til 2 ára, 350 eða 450 mg/ m^2 af ritonaviri á 12 klst. fresti, ásamt 160 mg/ m^2 af zidovudíni á 8 klst. fresti og 4 mg/kg af lamivudíni á 12 klst. fresti. Í meðferðar-ákvörðunargreiningu minnkaði HIV-1 RNA í plasma um ≤ 400 eintök/ml hjá 72% sjúklinga í viku 16 og 36% sjúklinga í viku 104. Samsvarandi svörum kom fram við báða skammtana og óháð aldri sjúklinganna.

Í rannsókn sem lauk árið 2000, fengu 76 HIV-1 smituð börn frá 6 mánaða til 2 ára aldurs, sem aldrei höfðu verið meðhöndluð með próteasahemli og höfðu aldrei verið meðhöndluð með lamivudíni og/eða stavudíni, ritonavir 350 eða 450 mg/ m^2 á 12 klst. fresti ásamt lamivudíni og stavudíni. Samkvæmt meðferðar-ákvörðunargreiningu hafði, í viku 48, HIV-1 RNA í plasma fækkað niður í ≤ 400 eintök/ml

hjá 50% sjúklinga sem voru í hópnum sem fékk 350 mg/m² og hjá 57% þeirra sem voru í hópnum sem fékk 450 mg/m².

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Ritonavir er ekki til á formi stungulyfs og því hefur ekki verið ákvarðað að hve miklu leyti það frásogast né hver nýtingin (absolute bioavailability) er. Lyfjahvörf ritonavirs eftir endurtekna skammta voru rannsökuð hjá fullorðnum HIV jákvæðum sjálfboðaliðum sem ekki voru fastandi. Við endurtekna skammta verður uppsöfnun ritonavirs lítið eitt minni en gera mætti ráð fyrir sé miðað við stakan skammt, vegna tíma- og skammtatengdrar aukningar á úthreinsun (apparent clearance (Cl/F)). Lægsta þéttni ritonavirs reyndist minnka með tímanum, hugsanlega vegna ensímhvötunar, en virtist verða stöðug í lok 2. viku. Sá tími sem leið þar til mestri þéttni var náð (T_{max}) hélst stöðugur og var um það bil 4 klst. við stækkandi skammt. Nýrnaúthreinsun reyndist að meðaltali vera minni en 0,1 l/klst. og var hlutfallslega stöðug á öllu skammtabilinu.

Lyfjahvarfagildi sem komu fram við mismunandi skammtastærðir ritonavirs eru tilgreind í töflunni hér fyrir aftan.

Skammtaáætlun fyrir ritonavir					
	100 mg einu sinni á sólarhring	100 mg tvisvar sinum á sólarhring ¹	200 mg einu sinni á sólarhring	200 mg tvisvar sinnum á sólarhring	600 mg tvisvar sinum á sólarhring
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 eða 24} (µg · klst./ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (klst.)	~ 5	~ 5	~ 4	~ 8	~ 3 til 5
Cl/F (l/klst.)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Gildin eru gefin upp sem margfeldismeðaltal (geometric mean). Ath.: Ritonavir var í öllum tilvikum gefið eftir máltíð.

Áhrif fæðu á frásog eftir inntöku

Gjöf staks 100 mg skammts af ritonavir mixtúruðufti, dreifu með í meðallagi fituríkri máltíð (617 kcal, 29% af hitaeiningum frá fitu) tengdist meðalminnkun um 23% á AUC_{inf} og 39% á C_{max} fyrir ritonavir, samanborið við fastandi aðstæður. Gjóf samhliða fituríkri máltíð (917 kcal, 60% af hitaeiningum frá fitu) tengdist meðalminnkun um 32% á AUC_{inf} og 49% á C_{max} fyrir ritonavir, samanborið við fastandi aðstæður.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution (V_B/F)) ritonavirs er um það bil 20-40 l eftir stakan 600 mg skammt. Próteinbinding ritonavirs í plasma manna reyndist vera um það bil 98-99% og er stöðug á þéttibilinu 1,0-100 µg/ml. Ritonavir binst bæði alfa-1-sýruglýkópróteini manna (AAG) og albúmini í sermi manna (HSA) og er sækinn í hvort fyrir sig sambærileg.

Rannsóknir á dreifingu í vefi, sem gerðar voru á rottum og þar sem notað var ¹⁴C-merkt ritonavir leiddu í ljós að mest þéttni ritonavirs var í lifur, nýrnaheftum, brisi, nýrum og skjaldkirtli. Hlutfallið milli vefja og plasma er um það bil 1, mælt í eitlum rotta, sem bendir til þess að ritonavir dreifist inn í eitlavæf. Ritonavir kemst að óverulegu leyti inn í heilann.

Umbrot

Í ljós kom að ritonavir umbrotnar að verulegu leyti fyrir tilstilli cytochrom P450 kerfisins í lifur, einkum fyrir tilstilli CYP3A ísóensímanna og í minna mæli CYP2D6. Dýrarannsóknir sem og *in vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum (hepatic microsomes) manna bentu til þess að umbrot ritonavirs byggist fyrst og fremst á oxun. Greinst hafa fjögur umbrotsefni ritonavirs í mönnum. Helsta umbrots-efnið er isopropyltiaazol (M-2) sem myndast fyrir tilstilli oxunar og hefur veirueyðandi (antiviral)

verkun sem er svipuð og hjá móðurefninu (parent compound). Hins vegar reyndist AUC fyrir M-2 umbrotsefnið vera um það bil 3% af AUC fyrir móðurefnið á óbreyttu formi.

Sýnt hefur verið fram á að litlir skammar af ritonaviri hafa mikil áhrif á lyfjahvörf annarra próteasa-hemla (og annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4) og að aðrir próteasahemlar geta haft áhrif á lyfjahvörf ritonavirs (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Rannsóknir á mönnum með geislamerktu ritonaviri sýndu að brotthvarf ritonavirs varð einkum um lifrar-gallkerfið. Um það bil 86% geislamerkingarinnar komu fram í hægðum og gert er ráð fyrir að þar sé að hluta til um að ræða ófrásogað ritonavir. Ekki varð séð í þessum rannsóknum að brotthvarf um nýru væri mikilvægur þáttur í brotthvarfi ritonavirs. Þetta var í samræmi við það sem fram hafði komið í rannsóknum á dýrum.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt marktækur munur á AUC eða C_{max} sást milli karla og kvenna. Lyfjahvarfagildi ritonavirs voru ekki tölfræðilega marktækt tengd líkamsþunga eða vöðvamassa. Útsetning fyrir ritonaviri í plasma hjá sjúklingum á aldrinum 50-70 ára, sem fá 100 mg ásamt lopinaviri eða stærri skammt án annarra próteasahemla, er svipuð og útsetning hjá yngri sjúklingum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Eftir endurtekna skammta ritonavirs hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur A og B, 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) var útsetning fyrir ritonaviri, að teknu tilliti til skammta ekki marktækt frábrugðin milli hópanna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahvarfagildi ritonavirs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að úthreinsun ritonavirs um nýru er hverfandi, er hins vegar ekki búist við breytingum á heildarúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Lyfjahvarfagildi ritonavirs við jafnvægi (steady state) voru metin hjá HIV sýktum börnum sem voru eldri en 2 ára og fengu skammta á bilinu frá 250 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring upp í 400 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring. Þéttni ritonavirs sem náðist eftir 350 til 400 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring hjá börnum var sambærileg við það sem gerist hjá fullorðnum sem fá 600 mg skammt (um það bil 330 mg/m²) tvisvar sinnum á sólarhring. Í öllum skammtahópnum var úthreinsun eftir inntöku (oral clearance (CL/F/m²)) um það bil 1,5 til 1,7 sinnum hraðari hjá börnum sem voru eldri en 2 ára, en hjá fullorðnum.

Lyfjahvarfagildi ritonavirs við jafnvægi (steady state) voru metin hjá HIV sýktum börnum sem voru yngri en 2 ára og fengu skammta á bilinu frá 350 til 450 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring. Þéttni ritonavirs í rannsókninni reyndist mjög breytileg og eitthvað lægri en það sem gerist hjá fullorðnum sem fá 600 mg skammt (um það bil 330 mg/m²) tvisvar sinnum á sólarhring. Í öllum skammtahópnum reyndist úthreinsun eftir inntöku (oral clearance (CL/F/m²)) minnka með hækkandi aldri og miðgildi hennar var 9,0 l/klst./m² hjá börnum yngri en 3 mánaða, 7,8 l/klst./m² hjá börnum á aldrinum 3 til 6 mánaða og 4,4 l/klst./m² hjá börnum á aldrinum 6 til 24 mánaða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá dýrum eftir endurtekna skammta kom í ljós að helstu marklíffæri eru lifur, sjónhimna, skjaldkirtill og nýru. Lifrabreytingar tengdust meðal annars lifrarfrumum, galli og átfrumum og þeim fylgdi aukning lifrarsníma. Vefjaauki í þekjuvef sjónpurpura (retinal pigment epithelium (RPE)) og hrörnun sjónhimnu hefur sést í öllum rannsóknum á ritonaviri í nagdýrum, en hefur ekki sést hjá hundum. Gögn sem liggja fyrir um örbyggingu (ultrastructural evidence) benda til þess að breytingar á sjónhimnu geti hafa fylgt í kjölfar óeðlilegrar uppsöfnunar fosfólípíða (phospholipidosis). Hins vegar leiddu klínískar rannsóknir ekki í ljós neinar vísbendingar um

breytingar á augum manna af völdum lyfsins. Breytingar á skjaldkirtli gengu í öllum tilvikum til baka þegar gjöf ritonavirs var hætt. Klínískar rannsóknir á mönnum hafa ekki leitt í ljós neinar breytingar á prófum á virkni skjaldkirtils sem skipta máli klínískt séð. Breytingar í nýrum, þar á meðal hrörnun pípla (tubular degeneration), langvarandi bólga og próteinmiga (proteinuria) sáust í rottum og talið er að rekja megi þær til tegundarsértæks, sjálfvakins sjúkdóms. Enn fremur sáust engar klínískt marktækar breytingar á nýrum í klínískum rannsóknum.

Eiturverkanir á þroska hjá rottum (fósturvísisdauði, skert fósturþyngd og seinkuð beinmyndun og breytingar á iðrum, þ.m.t. seinkun þess að eistu gangi niður), komu einkum fyrir við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina. Eiturverkanir á þroska hjá kaninum (fósturvísisdauði, fækkun unga í goti og skert fósturþyngd) komu fyrir við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina.

Rítonavir reyndist hvorki valda stökkbreytingum né litningaskemmdum (clastogenic) í safni *in vitro* og *in vivo* prófa, þar á meðal Ames prófi fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (reverse mutation) þar sem notaðar voru *S. typhimurium* og *E. coli*, prófi með eitilfrumum úr músum, músasmákjarnaprófi og prófi fyrir litningaskemmdum í eitilfrumum manna.

Langtíma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ritonavirs í músum og rottum leiddu í ljós krabbameinsvaldandi eiginleika sem hugsanlega eru sértækir fyrir þessar dýrategundir, en eru ekki taldir skipta máli fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Copovidon
Sorbitan laurat
Vatnsfrí kísilkvoða

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

36 mánuðir.
Neytið innan 2 klst. eftir blöndun með fæðu eða vökva eins og lýst er í kafla 4.2.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýetýlen/ál/pólýetýlenterepalat þynnuskammtapoki. 30 skammtapokar í öskju. Pakkað ásamt blöndunarbolla og tveimur 10 ml kvörðuðum skammtasprautum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Bendið sjúklingnum eða umönnunaraðila á nánari leiðbeiningar um blöndun og gjöf Norvir mixtúrdufts, dreifu í kafla 3 í fylgiseðlinum.

Lyfjagjöf með fæðu

- Hella skal öllu innihaldi skammtapokans yfir lítið magn af mjúkri fæðu (t.d. eplamauk eða vanillubúðing). Gefa verður alla blönduðu mjúku fæðuna innan 2 klst.

Lyfjagjöf með vökva

Blanda skal öllu innihaldi skammtapokans saman við 9,4 ml af vökva (vatn, kakómjólk eða ungbarnablöndu) svo lokastyrkur verði 10 mg/ml. Gefa skal sjúklingnum/umönnunaraðila fyriræli um að fylgja leiðbeiningunum hér að neðan:

- Skammtasprautuna og blöndunarbollann skal hreinsa með heitu vatni og uppþvottalegi, og svo skola og leyfa þeim að þorna fyrir fyrstu notkun.
- Dragið upp 9,4 ml af vökva með skammtasprautunni sem fylgir, fjarlægið loftbólur og setjið vökvann í blöndunarbollann. Allar mælingar skulu gerðar með skammtasprautunni og vera í ml.
- Hellið öllu innihaldi 1 skammtapoka (100 mg) í blöndunarbollann.
- Setjið lokið á og hristið kröftuglega í a.m.k. 90 sek. Þar til kekkir eru uppleystir.
- Látið lausnina standa í 10 mín. svo að flestar loftbólurnar hverfi.
- Notið skammtasprautuna sem fylgir til þess að mæla og gefa ávísað rúmmál af ml (sjá kafla 4.2). Gangið úr skugga um að loftbólurnar séu farnar áður en skammturinn er gefinn.
- Þegar duftið hefur verið blandað skal nota dreifuna innan 2 klst.
- Fargið allri mixtúru sem verður eftir í blöndunarbollanum.
- Skammtasprautuna og blöndunarbollann skal hreinsa strax eftir notkun með heitu vatni og uppþvottalegi.
- Ef skammtasprautan brotnar eða erfitt verður að nota hana skal farga henni og nota nýju sprautuna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/016/009

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 26. ágúst 1996.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar: 26. ágúst 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Norvir 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert filmuhúðuð tafla inniheldur ritonavir 100 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, sporöskjulaga, auðkennd með „NK“ á einni hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ritonavir er ætlað til meðferðar ásamt öðrum andretróveirulyfjum hjá sjúklingum með HIV-1 smit (fullorðnum og börnum 2 ára og eldri).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun ritonavirs skal vera bundin við lækna með reynslu af meðferð við HIV sýkingu.

Ritonavir filmuhúðaðar töflur eru til inntöku og á að taka þær inn með mat (sjá kafla 5.2).

Norvir filmuhúðaðar töflur á að gleypa heilar og ekki tyggja, brjóta eða mylja þær.

Skammtar

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (pharmacokinetic enhancer).

Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla skal lesa samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tiltekinn próteasahemil.

Eftirfarandi HIV-1 próteasahemlar hafa verið samþykktir til notkunar ásamt ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf, í eftirfarandi skömmtum.

Fullorðnir

Amprenavir 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Atazanavir 300 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring.

Fosamprenavir 700 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Lopinavir í samsetningu með ritonaviri (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eða 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum. Hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum skal hefja meðferð með saquinaviri 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring fyrstu 7 dagana, síðan saquinavir 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Tipranavir 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Tipranavir ásamt ritonaviri á ekki að nota hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður.

Darunavir 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum. Darunavir 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring má nota hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður. Sjá samantekt á eiginleikum darunavirs fyrir frekari upplýsingar um skömmtun einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður.

Darunavir 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum.

Börn og unglingar

Notkun ritonavirs er ráðlögð handa börnum 2 ára og eldri. Varðandi frekari ráðleggingar um skammta er vísað í upplýsingar um hvern og einn hinna próteasahemlanna sem samþykktir eru til samhliða notkunar með ritonaviri.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Vegna þess að ritonavir umbrotnar að mestu leyti í lifur, má vera að nota megi ritonavir með varúð til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, háð því hvaða próteasahemill er gefinn samhliða. Vegna þess að úthreinsun ritonavirs um nýru er óveruleg er ekki búist við því að heildarúthreinsun minnki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Varðandi sértækar upplýsingar um skömmtun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi próteasahemil.

Skert lifr starfsemi

Ekki má nota ritonavir til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hjá sjúklingum með lifrabilun með einkennum (sjá kafla 4.3). Vegna þess að ekki hafa farið fram rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með stöðuga, alvarlega skerta lifr starfsemi (Child Pugh flokkur C) án einkenna, skal gæta varúðar við notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, vegna þess að fram getur komið aukin þéttni próteasahemilsins sem notaður er samhliða. Sértækar ráðleggingar um notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi fara eftir próteasahemlinum sem notaður er samhliða. Upplýsingar um sértæka skömmtun handa þessu sjúklingaþýði er að finna í SPC fyrir próteasahemilinn sem gefinn er samhliða.

Ritonavir notað sem andretróveirulyf

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Norvir filmuhúðuðum töflum er 600 mg (6 töflur) tvisvar sinnum á sólarhring (samtals 1200 mg á sólarhring) til inntöku.

Með því að auka skammt ritonavirs smám saman í upphafi meðferðar, kann að vera unnt að bæta þol. Hefja á meðferð með 300 mg (3 töflum) tvisvar sinnum á sólarhring í þrjá daga og auka skammtinn í þrepum um 100 mg (1 tafla) tvisvar sinnum á sólarhring, upp í 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring, á ekki lengri tíma en 14 dögum. Sjúklingar eiga ekki að nota 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring lengur en í 3 daga.

Börn og unglingar (2 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur Norvir handa börnum er 350 mg/m² til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring og ekki ætti að gefa stærri skammt en 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Upphafsskammtur Norvir ætti að vera 250 mg/m² og hann síðan aukinn á 2 til 3 daga fresti um 50 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring (sjá Samantekt á eiginleikum (SPC) Norvir 100 mg mixtúrduft, dreifa).

Æskilegt getur verið að gefa eldri börnum töflur í stað viðhaldsskammts á formi mixtúrdufts, dreifu.

Skammtar þegar skipt er úr mixtúruðufti, dreifu yfir í töflur hjá börnum.

Skammtur af mixtúruðufti, dreifu	Skammtur af töflum
176 mg (17,6 ml) tvisvar á sólarhring	200 mg að morgni og 200 mg að kvöldi
262,5 mg (26,4 ml) tvisvar á sólarhring	300 mg að morgni og 300 mg að kvöldi
350 mg (35,0 ml) tvisvar á sólarhring	400 mg að morgni og 300 mg að kvöldi
438 mg (43,8 ml) tvisvar á sólarhring	500 mg að morgni og 400 mg að kvöldi
526 mg (52,6 ml) tvisvar á sólarhring	500 mg að morgni og 500 mg að kvöldi

Norvir er ekki ráðlagt börnum yngri en 2 ára vegna skorts á gögnum varðandi öryggi og verkun.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Upplýsingar um lyfjahvörf benda til að ekki þurfi að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki liggja fyrir neinar sértækar upplýsingar um þennan sjúklingahóp eins og er og því er ekki unnt að ráðleggja skammta fyrir hann sérstaklega. Úthreinsun ritonavirs um nýru er óveruleg og er því ekki búist við því að heildarúthreinsun minnki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að ritonavir er mikið próteinbundið er ólíklegt að unnt sé að fjarlægja það svo neinu nemi með blóðskilun eða kviðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Ritonavir umbrotnar einkum í lifur og einnig verður brotthvarf þess einkum um lifur. Upplýsingar um lyfjahvörf benda til þess að ekki þurfi að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi ritonavir (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Norvir hjá börnum yngri en tveggja ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla skal leita upplýsinga um frábendingar í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi próteasahemil.

Ekki má nota ritonavir til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf handa sjúklingum með lifrabilun með einkennum.

In vitro og *in vivo* rannsóknir hafa leitt í ljós að ritonavir er öflugur hemill á umbrot sem verða fyrir tilstilli CYP3A og CYP2D6. Ekki má nota eftirtalin lyf samhliða ritonaviri og sé annað ekki tekið fram er um það að ræða að ritonavir gæti hamlað umbrotum lyfsins sem notað er samhliða og þannig aukið útsetningu fyrir því og hættu á aukaverkunum sem hafa klíniska þýðingu.

Áhrif ritonavirs á ensím eru hugsanlega skammtaháð. Um sum lyf gildir að frábendingarnar skipta meira máli þegar ritonavir er notað sem andretróveirulyf en þegar það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. rifabutin og voriconazol);

Lyfjaflokkur	Lyf innan flokks	Rökstuðningur
Aukin og minnkuð þéttni lyfja sem notuð eru samhliða		
α_1 -blokkar	Alfuzosin	Aukin plasmabéttni alfuzosins sem getur leitt til alvarlegs lágþrýstings (sjá kafla 4.5).
Verkjalyf	Petidin, piroxicam, propoxyfen	Aukin plasmabéttni norpetidins, piroxicams og propoxyfens. Þar með aukin hætta á alvarlegri öndunarbælingu eða breytingum á blóðmynd, eða öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessara lyfja.
Lyf við hjartaöng	Ranolazin	Aukin plasmabéttni ranolazins sem getur aukið hugsanlegar hættulegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (sjá kafla 4.5)
Krabbameinslyf	Neratinib	Aukin plasmabéttni neratinibs sem getur aukið hugsanlegar alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir þar með talið eiturvekanir á lifur (sjá kafla 4.5).
	Venetoclax	Aukin plasmabéttni venetoclax. Aukin hætta á æxlislýsuheilkenni við upphafsskammt og á skammtastillingartímabilinu (sjá kafla 4.5).
Lyf við hjartsláttartruflunum	Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	Aukin plasmabéttni amiodarons, bepridils, dronedarons, encainids, flecainids, propafenons, kinidins. Þar með aukin hætta á hjartsláttartruflunum og öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessara lyfja.
Sýklalyf	Fusidinsýra	Aukin plasmabéttni fusidinsýru og ritonavirs.
Sveppalyf	Voriconazol	Ekki má nota ritonavir (400 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða meira) samhliða voriconazoli, vegna þess að plasmabéttni voriconazols minnkar og mögulegt er að lyfið virki ekki (sjá kafla 4.5).
Andhistamin	Astemizol, terfenadin	Aukin plasmabéttni astemizols og terfenadins. Þar með aukin hætta á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þessara lyfja.
Þvagsýrugigtarlyf	Colchicin	Alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir hugsanlegar hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.5).
Lyf við mycobakteríum	Rifabutin	Samhliða notkun ritonavirs (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring), notað sem andretróveirulyf og rifabutins vegna aukinnar sermispéttni rifabutins og hættu á aukaverkunum, þar með talið æðahjúpsbólgu (uveitis) (sjá kafla 4.4). Ráðleggingar varðandi samhliða notkun með rifabutini þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eru í kafla 4.5.
Geðrofslyf/sefandi lyf	Lurasidon	Aukin plasmabéttni lurasidons sem getur aukið hugsanlegar hættulegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (sjá kafla 4.5)

	Clozapin, pimozid	Aukin plasmabéttni clozapins og pimozids. Þar með aukin hætta á alvarlegum breytingum á blóðmynd eða öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessara lyfja.
	Quetiapin	Aukin plasmabéttni quetiapins sem getur valdið dáí. Ekki á að gefa quetiapin samhliða (sjá kafla 4.5).
Ergotafleiður	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Aukin plasmabéttni ergotafleiða sem leiðir til bráðrar korndrjólacitrunar, þ.m.t. æðakrampa og blóðþurrðar.
Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar	Cisaprid	Aukin plasmabéttni cisaprids. Þar með aukin hætta á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þess.
Blóðfitutemprandi lyf		
HMG Co-A reductasahemlar	Lovastatin, simvastatin	Aukin plasmabéttni lovastatins og simvastatins. Þar með aukin hætta á vöðvakvilla, meðal annars rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).
Hemill flutningspróteina þriglyseríða í frymisögnum (MTTP hemill)	Lomitapid	Aukin plasmabéttni lomitapids (sjá kafla 4.5).
Hemlar á fosfodiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemlar):	Avanafil	Aukin plasmabéttni avanafils (sjá kafla 4.4. og 4.5).
	Sildenafil	Ekki má nota sildenafil samhliða þegar það er einungis notað til meðhöndlunar á lungnaháþrýstingi. Aukin plasmabéttni sildenafils. Þar með auknar líkur á aukaverkunum af völdum sildenafils (þ.m.t. lágþrýstingi og yfiriði). Sjá kafla 4.4 og kafla 4.5 varðandi samhliða notkun sildenafils hjá sjúklingum með rístruflanir.
	Vardenafil	Aukin plasmabéttni vardenafils (sjá kafla 4.4. og 4.5).
Róandi lyf/svefnlyf	Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam sem gefið er með inntöku og triazolam	Aukin plasmabéttni clorazepats, diazepam, estazolams, flurazepam, midazolams sem gefið er með inntöku og triazolams. Þar með aukin hætta á mikilli slævingu og öndunarbælingu af völdum þessara lyfja (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu).
Minnkuð þéttni ritonavirs		
Náttúruleyf	Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's Wort)	Náttúruleyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>) vegna hættu á minni plasmabéttni og minni klíniskum áhrifum ritonavirs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ritonavir er ekki lækning á HIV-1 sýkingu eða alnæmi. Sjúklingar sem nota ritonavir eða einhver önnur andretróveirulyf geta áfram fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-1 sýkingar.

Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur annarra próteasahemla skal leita upplýsinga um varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við viðkomandi próteasahemil í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi próteasahemil.

Ritonavir notað sem andretrovíruslyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur

Sjúklingar með langvarandi niðurgang eða vanfrásog

Mælt er með auknu eftirliti komi fram niðurgangur. Tiltölulega há tíðni niðurgangs við meðferð með ritonaviri getur stefnt í voða frásogi og verkun (vegna minnkaðrar meðferðarfylgni) ritonavirs eða annarra lyfja sem notuð eru samhliða. Alvarleg og þrálát uppköst og/eða niðurgangur sem tengjast notkun ritonavirs geta einnig stefnt nýrnastarfsemi í hættu. Ráðlegt er að fylgjast með starfsemi nýrna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Dreyrasýki

Greint hefur verið frá auknum blæðingum, þar á meðal sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B sem eru meðhöndlaðir með próteasahemlum. Sumum þessara sjúklinga var gefinn viðbótarskammtur af storkupætti VIII. Í meira en helmingi þeirra tilvika sem greint hefur verið frá var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju ef henni hafði verið hætt. Því hefur verið haldið fram að orsakatengsl séu fyrir hendi, enda þótt ekki hafi verið skýrt með hvaða hætti þetta gerist. Því skal vara sjúklinga með dreyrasýki við því að blæðingar geti hugsanlega aukist.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróvíruslyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Brisbólga

Íhuga skal hugsanlega brisbólgu ef fram koma klínísk einkenni (ógleði, uppköst, kviðverkir) eða óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofumælingum (eins og aukin sermispéttni lipasa eða amylasa) sem benda til brisbólgu. Leggja skal mat á sjúklinga sem fá þessi einkenni og ef brisbólga greinist skal stöðva meðferð með Norvir (sjá kafla 4.8).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS))

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovírusmeðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretrovírusmeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (t.d. Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við enduruppbyggingu ónæmis; tíminn sem greint hefur verið frá að líði þar til slíkt kemur fram er hins vegar breytilegri og getur þetta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Liffrásjúkdómur

Ekki má nota ritonavir handa sjúklingum með lifrabilun með einkennum (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með langvarandi lifrabólgu B eða C sem eru í samsettri meðferð með andretrovíruslyfjum eru í meiri hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir tengdar lifur. Ef um er að ræða samhliða meðferð með veiruslyfjum við lifrabólgu B eða C er vísað til viðeigandi upplýsinga um þau lyf.

Sjúklingar sem fyrir eru með skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvarandi virka lifrabólgu, verða oftast fyrir truflunum á lifrarstarfsemi þegar þeir fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum og ætti að fylgjast með þeim í samræmi við viðurkennda starfshætti. Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarsjúkdóm hjá þessum sjúklingum ætti að íhuga að gera hlé á meðferð eða hætta henni alveg.

Nýrnasjúkdómur

Vegna þess að úthreinsun ritonavirs um nýru er óveruleg er ekki búist við því að heildarúthreinsun minnki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4.2).

Greint hefur verið frá nýrnabilun, skertri nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatslækkun, píplukvilla í aðlægum nýrnapiplum (þar með talið Fanconi heilkenni) í tengslum við klíniska notkun tenofovir disoproxil fumarats (DF) (sjá kafla 4.8).

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknisástoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Lenging á PR bili

Ritonavir hefur valdið smávægilegri einkennalausri lengingu á PR bili hjá sumum heilbrigðum fullorðnum notendum. Hjá sjúklingum sem taka ritonavir hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um annarrar og þriðju gráðu gáttasleglarof (AV block) hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma og leiðnitruflanir sem voru til staðar áður eða hjá sjúklingum sem taka lyf sem þekkt er að valda lengingu á PR bili (eins og verapamil eða atazanavir). Nota skal Norvir með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Milliverkanir við önnur lyf

Ritonavir notað sem andretróveirulyf

Eftirfarandi varnaðarorð og varúðarreglur skal hafa í huga þegar ritonavir er notað sem andretróveirulyf. Ekki má gera ráð fyrir að eftirfarandi varnaðarorð og varúðarreglur eigi einnig við þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, í skömmtunum 100 mg eða 200 mg. Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf skal kynna sér nákvæmar upplýsingar um varnaðarorð og varúðarreglur sem gilda fyrir viðkomandi próteasahemil og skal því leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyf (SPC), kafla 4.4, fyrir viðkomandi próteasahemil til að ákvarða hvort eftirfarandi upplýsingar eigi við.

Hemlar á fosfodiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemlar)

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafil eða tadalafil er notað til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem nota ritonavir. Gert er ráð fyrir að samhliða notkun ritonavirs og þessara lyfja valdi umtalsverðri aukningu á þéttni þeirra og geti leitt til aukaverkana á borð við lágþrýsting og langvarandi stinngu (sjá kafla 4.5). Ekki á að á nota avanafil eða vardenafil samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3). Ekki má nota sildenafil samhliða ritonaviri hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting (sjá kafla 4.3).

HMG-CoA reductasahemlar

Umbrot HMG-CoA reductasahemlanna simvastatins og lovastatins eru mjög háð CYP3A og því er ekki mælt með notkun ritonavirs samhliða simvastatini eða lovastatini vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla (myopathy), þar á meðal rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis). Einnig skal sýna varúð og íhuga minni skammta ef ritonavir er notað samtímis atorvastatini sem í minna mæli umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A. Þó brotthvarf rosuvastatins sé ekki háð CYP3A, hefur sést aukin útsetning fyrir rosuvastatini við samhliða gjöf ritonavirs. Verkunarmátinn sem liggur til grundvallar þessari milliverkun er ekki þekktur, en gæti verið vegna hömlunar flutningspróteina. Við samhliða notkun með ritonaviri, hvort sem það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf skal nota minnsta mögulega skammt atorvastatins eða rosuvastatins. Umbrot pravastatins og fluvastatins eru óháð

CYP3A og milliverkanir við ritonavir eru ólíklegar. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin (sjá kafla 4.5).

Colchicin

Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum milliverkunum hjá sjúklingum sem fá meðferð með colchicini og öflugum CYP3A hemlum eins og ritonaviri (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Digoxin

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun ritonavirs handa sjúklingum sem nota digoxin því gert er ráð fyrir að samhliða notkun ritonavirs og digoxins auki þéttni digoxins. Vera má að dragi úr aukinni þéttni digoxins með tímanum (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum sem nota digoxin þegar meðferð með ritonaviri hefst skal minnka skammt digoxins í hálfan venjulegan skammt sjúklinganna og í nokkrar vikur eftir að samhliða notkun ritonavirs og digoxins hefst þarf að fylgjast nánar með sjúklingunum en venjulega.

Hjá sjúklingum sem nota ritonavir þegar meðferð með digoxini hefst skal stilla skammt digoxins af í minni þrepum en almennt er gert. Á meðan skammturinn er stilltur af skal fylgjast nánar með þéttni digoxins en almennt er gert og breyta skal skömmtum eftir því sem þörf krefur, á grundvelli klínískra upplýsinga, hjartalínurits og þéttni digoxins.

Etinylestradiol

Íhuga skal notkun sæðishindrandi getnaðarvarna eða annarra getnaðarvarna sem ekki innihalda hormón þegar ritonavir er notað í meðferðarskömmtum eða í litlum skömmtum vegna þess að líklegt er að ritonavir dragi úr verkun og hafi áhrif á blæðingar frá legi þegar það er notað samhliða getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda estradiol.

Sykursterar

Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnaheittubælingu (sjá kafla 4.5).

Trazodon

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun ritonavirs handa sjúklingum sem nota trazodon. Trazodon er hvarfefni CYP3A4 og gert er ráð fyrir að samhliða notkun með ritonaviri auki þéttni trazodons. Í milliverkanarannsóknunum með stökum skammti, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa aukaverkanirnar ógleði, sundl, lágþrýstingur og yfirlið komið fram (sjá kafla 4.5).

Rivaroxaban

Ekki er mælt með notkun ritonavirs hjá sjúklingum sem eru að fá rivaroxaban, vegna aukinnar blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Riociguat

Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir riociguati (sjá kafla 4.5).

Vorapaxar

Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir vorapaxari (sjá kafla 4.5).

Bedaquilin

Öflugir CYP3A4 hemlar eins og próteasahemlar geta aukið útsetningu fyrir bedaquilini sem getur hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum sem tengjast bedaquilini. Því á að forðast gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Ef ávinningur vegur hins vegar þyngra en áhætta skal gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Mælt er með tíðara eftirliti með hjartalínuriti og að fylgst sé með transamínösum (sjá kafla 4.5 og samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bedaquilin).

Delamanid

Samhliða gjöf delamanids og öflugra CYP3A hemla (ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir umbrotsefni delamanids sem hefur verið tengt QTc lengingu. Ef samhliða gjöf delamanids og ritonavirs er talin nauðsynleg er því ráðlagt að fylgjast mjög reglulega með hjartalínuriti allt delamanid meðferðartímabilið (sjá kafla 4.5 og samantekt á eiginleikum delamanids).

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf

Birtingarmynd milliverkana sem fram koma við samhliða notkun HIV-próteasahemla og lítils skammts af ritonaviri er háð því hvaða próteasahemill er notaður.

Lýsingu á verkunarmáta og hugsanlegum verkunarmáta sem liggur til grundvallar því hvernig milliverkanir próteasahemlanna koma fram er að finna í kafla 4.5. Einnig er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi próteasahemil.

Saquinavir

Ekki skal nota stærri skammta af ritonaviri en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sýnt hefur verið fram á að stærri skammtar tengjast aukinni tíðni aukaverkana. Samhliða notkun saquinavirs og ritonavirs hefur leitt til alvarlegra aukaverkana, aðallega ketonblóðsýringar hjá sykursjúkum og lifrarkvilla, einkum hjá sjúklingum sem fyrir eru með lifrarsjúkdóm.

Ekki skal nota saquinavir/ritonavir samhliða rifampicini, vegna hættu á alvarlegri lifrareitrun (lýsir sér sem hækkun lifrartransamínasa) séu þessi þrjú lyf gefin samhliða (sjá kafla 4.5).

Tipranavir

Notkun tipranavirs samhliða ritonaviri 200 mg hefur verið tengd tilvikum um klíniska lifrabólgu og lifrabilun með einkennum, þar á meðal eru nokkur dauðsföll. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu B eða lifrabólgu C, vegna þess að þessir sjúklingar eru í aukinni hættu hvað varðar eiturvekanir á lifur.

Ekki skal nota ritonavir í minni skömmtum en 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring því minni skammtar gætu breytt verkun samsetningarinnar.

Fosamprenavir

Ekki hefur verið lagt klínískt mat á notkun fosamprenavirs ásamt ritonaviri í stærri skömmtum en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Notkun stærri skammta ritonavirs getur breytt öryggi við notkun samsetningarinnar og er því ekki mælt með notkun stærri skammta.

Atazanavir

Ekki hefur verið lagt klínískt mat á notkun atazanavirs ásamt ritonaviri í stærri skömmtum en 100 mg einu sinni á dag. Notkun stærri skammta ritonavirs getur breytt öryggi við notkun atazanavirs (áhrif á hjarta, gallrauðadreyri [hyperbilirubinemia]) og er því ekki ráðlögð. Einungis þegar atazanavir ásamt ritonaviri er gefið samhliða efavirenz ætti að íhuga aukningu á ritonavir skömmtum í 200 mg einu sinni á dag. Í því tilfalli er þörf á nánu klínísku eftirliti. Fyrir nánari upplýsingar er vísað í samantekt á eiginleikum atazanavirs.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf

Ritonavir hefur mikla sækni í ýmis ísóform cytochrom P450 (CYP) og getur hamlað oxun í eftirfarandi röð eftir sækni: CYP3A4 > CYP2D6. Notkun ritonavirs ásamt öðrum lyfjum sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A getur valdið aukinni plasmabættni þeirra lyfja sem gæti aukið

eða lengt virkni þeirra og aukaverkanir. Fyrir ákveðin lyf (t.d. alprazolam) gildir að hamlandi áhrif ritonavirs á CYP3A4 geta minnkað með tímanum. Ritonavir hefur einnig mikla sækni í flutnings-próteinið P-glycoprótein og getur hamlað verkun þess. Hamlandi áhrif ritonavirs (með eða án annarra próteasahemla) á P-gp verkun geta minnkað með tímanum (t.d. digoxin og fexofenadin - sjá töfluna „Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf“ hér á eftir). Ritonavir getur örvað glucuronsamtengingu og oxun fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 og þannig aukið umbrot sumra lyfja sem umbrotna eftir þessum leiðum, og það gæti valdið minni útsetningu fyrir þeim lyfjum og myndi minnka eða stytta lyfhrif þeirra.

Mikilvægar upplýsingar varðandi milliverkanir þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf er einnig að finna í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir próteasahemilinn sem gefinn er samhliða.

Lyf sem hafa áhrif á þéttni ritonavirs

Sermisþéttni ritonavirs getur minnkað við samhliða notkun jurtafjafa sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St. John's wort, *Hypericum perforatum*). Þetta gerist vegna þess að jóhannesarjurt hvetur ensím sem umbrjóta lyf. Ekki má nota jurtafjaf sem innihalda jóhannesarjurt, samhliða því sem ritonavir er notað. Ef sjúklingur notar nú þegar jóhannesarjurt skal hætta notkuninni og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að þéttni ritonavirs aukist þegar hætt er að nota jóhannesarjurt. Vera má að breyta þurfi skammti ritonavirs. Hvetjandi áhrifin geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt (sjá kafla 4.3).

Sermisþéttni ritonavirs getur breyst við samhliða notkun með ákveðnum lyfjum (t.d. delaviridin, efavirenz, fenytoin og rifampicin). Þessar milliverkanir eru taldar upp í töflum yfir milliverkanir hér fyrir aftan.

Lyf sem ritonavir hefur áhrif á

Í töflunum hér fyrir aftan eru taldar upp milliverkanir milli ritonavirs og próteasahemla, andretróveirulyfja sem ekki eru próteasahemlar og annarra lyfja sem ekki eru andretróveirulyf. Þessi upptalning á hvorki að fela í sér allar upplýsingar né vera alhliða. Það þarf að leita ráða í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvert og eitt lyf.

Milliverkanir við lyf - Ritonavir ásamt próteasahemlum

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Lyf sem lagt er mat á	AUC	C_{min}
Amprenavir	600 mg með 12 klst. millibili Ritonavir eykur sermisþéttni amprenavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Klínískar rannsóknir staðfestu öryggi og verkun amprenavirs 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum amprenavirs.	100 mg með 12 klst. millibili	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5-falt
Atazanavir	300 mg með 24 klst. millibili Ritonavir eykur sermisþéttni atazanavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Klínískar rannsóknir staðfestu öryggi og verkun atazanavirs 300 mg einu sinni á dag ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem áður höfðu verið í meðferð. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum atazanavirs.	100 mg með 24 klst. millibili	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2-falt	↑ 11-falt ↑ 3-7-falt
Darunavir	600 mg stakur skammtur Ritonavir eykur sermisþéttni darunavirs vegna hömlunar á CYP3A. Gefa verður darunavir ásamt ritonaviri til að tryggja lyfhrif þess. Skammtar ritonavirs hærri en 100 mg tvisvar á dag með darunavir hafa ekki verið rannsakaðir. Varðandi frekari upplýsingar er bent á samantekt á eiginleikum darunavirs.	100 mg með 12 klst. millibili	Darunavir	↑ 14-falt	
Fosamprenavir	700 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Amprenavir	↑ 2,4-falt	↑ 11-falt

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Lyf sem lagt er mat á	AUC	C _{min}
<p>Ritaonavir eykur sermisþéttni amprenavirs (úr fosaprenaviri) vegna hömlunar á CYP3A4. Nauðsynlegt er að nota fosamprenavir ásamt ritonaviri til að tryggja verkun þess. Klínískar rannsóknir staðfestu öryggi og verkun fosamprenavirs 700 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Ritonavir í stærri skömmtum en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hefur ekki verið rannsakað með fosamprenaviri. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum fosamprenavirs.</p>					
Indinavir	800 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Indinavir ³	↑ 178%	EÁ
	400 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	Ritonavir	↑ 72%	EÁ
	800 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	Indinavir ³	↔	↑ 4-falt
	400 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	Ritonavir	↔	↔
<p>Ritonavir eykur sermisþéttni indinavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Viðeigandi skammtar fyrir þessa samsetningu með tilliti til verkunar og öryggis hafa ekki verið ákvarðaðir. Lágmarksávinningur af notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörfin næst með skömmtum sem eru stærri en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Gæta skal varúðar við samhliða notkun ritonavirs (100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og indinavirs (800 mg tvisvar sinnum á sólarhring) vegna þess að aukin hættu getur verið á nýrnasteinakvilla (nephrolithiasis).</p>					
Nelfinavir	1.250 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Nelfinavir	↑ 20 til 39%	EÁ
	Stakur 750 mg skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	Nelfinavir	↑ 152%	EÁ
	1.250 mg með 12 klst. millibili	500 mg með 12 klst. millibili	Ritonavir	↔	↔
	Stakur 750 mg skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	Ritonavir	↔	↔
<p>Ritonavir eykur sermisþéttni nelfinavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Viðeigandi skammtar fyrir þessa samsetningu með tilliti til verkunar og öryggis hafa ekki verið ákvarðaðir. Lágmarksávinningur af notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörfin næst með skömmtum sem eru stærri en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.</p>					
Saquinavir	1.000 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Saquinavir ⁴	↑ 15-falt	↑ 5-falt
	400 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	Ritonavir	↔	↔
	1.000 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	Saquinavir ⁴	↑ 17-falt	EÁ
	400 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	Ritonavir	↔	↔
<p>Ritonavir eykur sermisþéttni saquinavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Einungis skal nota saquinavir ef ritonavir er einnig notað. Ritonavir 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt saquinaviri 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring veitir álíka mikla ef ekki meiri almenna útsetningu fyrir saquinaviri í 24 klst. en saquinavir 1.200 mg þrisvar sinnum á sólarhring án ritonavirs.</p>					
<p>Í klínískri rannsókn þar sem rannsakaðar voru milliverkanir rifampicins 600 mg einu sinni á sólarhring og saquinavirs 1.000 mg ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, kom fram alvarleg eiturverkun á lifrarfrumur ásamt hækkan transaminasa sem nam allt að > 20-földum efri mörkum eðlilegra gilda eftir samhliða notkun í 1 til 5 daga. Vegna hættu á alvarlegri lifrareitrun, skal ekki nota saquinavir/ritonavir samhliða rifampicini.</p>					
<p>Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir saquinavir.</p>					
Tipranavir	500 mg með 12 klst. millibili	200 mg með 12 klst. millibili	Tipranavir	↑ 11-falt	↑ 29-falt
	500 mg með 12 klst. millibili	200 mg með 12 klst. millibili	Ritonavir	↓ 40%	EÁ
<p>Ritonavir eykur styrk tipranavirs í blóði vegna CYP3A hömlunar. Tipranavir verður að gefa ásamt litlum skammti af ritonaviri til að tryggja verkun þess. Ekki skal nota minni skammta af ritonaviri en 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, vegna þess að þeir geta haft áhrif á verkun samsetningarinnar. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á samantekt á eiginleikum tipranavirs.</p>					
<p>EÁ: Ekki ákvarðað.</p> <ol style="list-style-type: none"> Byggt á víxlrannsókn með samanburði við amprenavir 1200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, eitt sér. Byggt á víxlrannsókn með samanburði við atazanavir 400 mg einu sinni á sólarhring, eitt sér. Byggt á víxlrannsókn með samanburði við indinavir 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring, eitt sér. Byggt á víxlrannsókn með samanburði við saquinavir 600 mg þrisvar sinnum á sólarhring, eitt sér. 					

Milliverkanir við lyf - Ritonavir ásamt andretróveirulyfjum öðrum en próteasahemlum					
Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Lyf sem lagt er mat á	AUC	C_{min}
Didanosin	200 mg með 12 klst. millibili Vegna þess að mælt er með notkun ritonavirs með mat en didanosin á að taka á fastandi maga, skal láta 2,5 klst. líða milli þess sem lyfin eru tekin. Ekki ætti að vera þörf á að breyta skömmtum.	600 mg með 12 klst. millibili, 2 klst. síðar	Didanosin	↓ 13%	↔
Delavirdin	400 mg með 8 klst. millibili Byggt á samanburði við eldri gögn, virtist ritonavir ekki hafa áhrif á lyfjáhvörf delavirdins. Íhuga má að minnka skammta ritonavirs þegar það er gefið í samsetningu með delavirdini.	600 mg með 12 klst. millibili	Delavirdin ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Efavirenz	600 mg á 24 klst. fresti Komið hefur fram hærri tíðni aukaverkana (t.d. sundl, ógleði, dofi/náladofi) og óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofumælingum (hækkuð gildi lifrarensíma) þegar ritonavir, notað sem andretróveirulyf, er notað samhliða efavirensi.	500 mg með 12 klst. millibili	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
Maraviroc	100 mg með 12 klst. millibili Ritonavir eykur styrk maravirocs í blóði vegna CYP3A hömlunar. Gefa má maraviroc með ritonaviri til að auka útsetningu fyrir maraviroci. Varðandi frekari upplýsingar er bent á samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir maraviroc.	100 mg með 12 klst. millibili	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Nevirapin	200 mg með 12 klst. millibili Samhliða notkun ritonavirs og nevirapins hefur hvorki í för með sér klínískt mikilvægar breytingar á lyfjáhvörfum nevirapins né ritonavirs.	600 mg með 12 klst. millibili	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
Raltegravir	400 mg stakur skammtur Samhliða notkun ritonavirs og raltegravirs getur leitt til minnkaðrar þéttni raltegravirs.	100 mg með 12 klst. millibili	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Zidovudin	200 mg á 8 klst. fresti Ritonavir getur örvað glucuronsamtengingu zidovudins, sem leiðir til lítilla minnkaðrar þéttni zidovudins. Ekki ætti að vera þörf á að breyta skömmtum. EÁ: Ekki ákvarðað 1. Byggt á samanburði samhliða hópa.	300 mg á 6 klst. fresti	Zidovudin	↓ 25%	EÁ

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C_{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Alfa₁-blokkar				
Alfuzosin	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmáþéttni alfuzosins (sjá kafla 4.3).			
Amfetamínafleiður				
Amfetamín	Ef ritonavir er notað sem andretróveirulyf er líklegt að það hamli CYP2D6 og þar með er búist við að það auki þéttni amfetamíns og afleiða þess. Mælt er með nákvæmu eftirliti með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða ritonaviri, þegar það er notað sem andretróveirulyf (sjá kafla 4.4).			
Verkjalyf				
Buprenorphin	16 mg með 24 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphin			↑ 33%	↑ 108%
Glucuroníð umbrotsefni			↔	↔

Áhrif ritonavirs á lyf sem notað eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
	Aukin plasmabéttni buprenorphins og virkra umbrotsefna þess olli ekki klínískt marktækum breytingum á lyfhrifum hjá sjúklingum með þol gegn ópióíðum. Því má vera að ekki þurfi að breyta skammti buprenorphins eða ritonavirs þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Þegar ritonavir er notað samhliða öðrum próteasahemli og buprenorphini skal leita upplýsinga í samantekt um eiginleika lyfs (SPC) fyrir próteasahemilinn sem notaður er samhliða, hvað varðar sértækar upplýsingar um skömmtun.			
Petidín, piroxicam, propoxyfen	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni norpetidíns, piroxicams og propoxyfens (sjá kafla 4.3).			
Fentanyl	Búist er við að ritonavir auki plasmabéttni fentanyls vegna þess að ritonavir, notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4. Mælt er með nákvæmu eftirliti með verkun og aukaverkunum (þar með talið öndunarbæling) þegar fentanyl er notað samhliða ritonaviri.			
Metadon ¹	5 mg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 36%	↓ 38%
	Nauðsynlegt getur verið að auka skammta metadons þegar það er notað samhliða ritonaviri hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, vegna hvetjandi áhrifa þess á glucuronsamtengingu. Íhuga skal breytingu á skömmtum, byggt á klínískri svörun sjúklingsins við metadonmeðferðinni.			
Morfín	Þéttni morfíns getur minnkað vegna hvötunar ritonavirs á glucuronsamtengingu, sé það notað samhliða, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf.			

Lyf við hjartaöng

Ranolazín	Vegna hömlunar CYP3A af völdum ritonavirs er gert ráð fyrir að þéttni ranolazíns aukist. Ekki má gefa lyfið samhliða ranolazíni (sjá kafla 4.3)			
-----------	---	--	--	--

Lyf við hjartsláttartruflunum

Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidín	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni amiodarons, bepridíls, dronedarons, encainíds, flecainíds propafenons og kinidíns (sjá kafla 4.3).			
Digoxín	0,5 mg stakur skammtur í bláæð	300 mg á 12 klst. fresti í 3 daga	↑ 86%	EÁ
	0,4 mg stakur skammtur til inntöku	200 mg á 12 klst. fresti í 13 daga	↑ 22%	↔
	Verið getur að milliverkunin verði vegna áhrifa ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, á P-glycopróteinmiðlað útlæði digoxíns. Með tímanum getur dregið úr aukinni þéttni digoxíns sem kemur fram hjá sjúklingum sem nota ritonavir, vegna hvötunar (induction) (sjá kafla 4.4).			

Astmalyf

Teofyllín ¹	3 mg/kg með 8 klst. millibili	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 43%	↓ 32%
	Nauðsynlegt getur verið að auka skammta teofyllíns þegar það er gefið samhliða ritonaviri, vegna hvötunar á CYP1A2.			

Krabbameinslyf og kínasahemlar

Afatínib	20 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili/1 klst. fyrir	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili/samhliða gjöf	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili/6 klst. eftir	↑ 11%	↑ 5%

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
	Þéttni í sermi getur aukist vegna hömlunar á BCRP (breast cancer resistance protein) og bráðrar P-gp hömlunar af völdum ritonavirs. Umfang AUC og C _{max} aukningar fer eftir tímasetningu ritonavir gjafar. Gæta skal varúðar við gjöf afatinibs samhliða Norvir (sjá SmPC fyrir afatinib). Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast afatinibi.			
Abemaciclib	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A4 hömlunar af völdum ritonavirs. Forðast skal samhliða notkun abemaciclibs og Norvir. Ef samhliða notkun er talin nauðsynleg skal sjá skammtaaðlögun í SmPC fyrir abemaciclib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast abemaciclibi.			
Apalutamid	Apalutamid er í meðallagi öflugur CYP3A4 virki og það getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir ritonaviri og hugsanlegrar skerðingar á veirufræðilegri svörun. Auk þess getur styrkur í blóði hækkað við samhliða notkun með ritonaviri sem getur leitt til hugsanlegra alvarlegra aukaverkana þ.m.t. krampa. Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs og apalutamids.			
Ceritinib	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A og P-gp hömlunar af völdum ritonavirs. Gæta skal varúðar við gjöf ceritinib samhliða Norvir. Sjá SmPC fyrir ceritinib fyrir ráðleggingar um skammtaaðlögun. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast ceritinibi.			
Dasatinib, nilotinib, vincristin, vinblastin	Styrkur í blóði getur hækkað þegar ritonavir er gefið samhliða og hætta á aukaverkunum því aukist.			
Encorafenib	Styrkur í blóði getur hækkað við samhliða notkun með ritonaviri sem getur leitt til aukinnar hættu á eiturverkunum, þar með talið alvarlegum aukaverkunum eins og lengingu á QT-bili. Forðast skal samhliða notkun encorafenibs og ritonavirs. Ef ávinningurinn er talinn vega þyngra en áhættan og nauðsynlegt er að nota ritonavir, skal fylgjast vel með sjúklingum með tilliti til öryggis.			
Fostamatínib	Samhliða gjöf fostamatínibs með ritonavir kann að auka útsetningu fyrir R406 umbrotsefni fostamatínibs sem getur leitt til skammtaháðra aukaverkana á borð við eiturverkun á lifur, daufkyrningafæð, háþrýsting eða niðurgang. Fylgja skal ráðleggingum um lækun skammta sem er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir fostamatínib ef slík tilvik koma upp.			
Ibrutinib	Styrkur ibrutinibs í blóði getur hækkað vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs, sem leiðir til aukinnar hættu á eiturverkun, þar með talið æxlislýsuheilkenni. Forðast skal gjöf ibrutinibs samhliða ritonaviri. Ef ávinningurinn er talinn vega þyngra en áhættan og nauðsynlegt er að nota ritonavir, skal lækka skammt ibrutinibs í 140 mg og fylgjast vel með sjúklingnum með tilliti til eiturverkana.			
Neratinib	Þéttni í sermi getur hækkað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum ritonavirs. Ekki má nota neratinib og Norvir samhliða vegna alvarlegra og/eða lífhættulegra hugsanlegra aukaverkana, þar með talið eiturverkanir á lifur (sjá kafla 4.3).			
Venetoclax	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs sem leiðir til aukinnar hættu á æxlislýsuheilkenni við upphafsskammt og meðan á skammtaaukningartímabili stendur (sjá kafla 4.3 og lesið SmPC fyrir venetoclax) Hjá sjúklingum sem hafa lokið skammtaaukningartímabili og eru á föstum skammti daglega skal minnka skammt venetoclax um að minnsta kosti 75% þegar það er notað ásamt öflugum CYP3A hemlum (sjá leiðbeiningar um skammta í SmPC fyrir venetoclax)			

Áhrif ritonavirs á lyf sem notað eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Segavarnarlyf				
Rivaroxaban	10 mg stakur skammtur	600 mg með 12 klst. millibili	↑ 153%	↑ 55%
Hömlun á CYP3A og P-gp leiðir til aukins plasmastyrks og lyfhrifa rivaroxabans sem getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Þar af leiðandi er ekki mælt með notkun ritonavirs hjá sjúklingum sem fá rivaroxaban.				
Vorapaxar	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs. Ekki er mælt með gjöf vorapaxar samhliða Norvir (sjá kafla 4.4 og SmPC fyrir vorapaxar).			
Warfarin	5 mg stakur skammtur	400 mg með 12 klst. millibili		
S-Warfarin			↑ 9%	↓ 9%
R-Warfarin			↓ 33%	↔
Hvötun CYP1A2 og CYP2C9 leiðir til minni þéttni R-warfarins en virðist hafa lítil áhrif á S-warfarin þegar það er notað samhliða ritonaviri. Minni þéttni R-warfarins getur leitt til minni segavarnar og því er mælt með eftirliti með blóðstorkuþáttum þegar warfarin er gefið samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf.				

Krampastillandi lyf

Carbamazepin	Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmáþéttni carbamazepins. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar carbamazepin er gefið samhliða ritonaviri.			
Divalproex, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf hvatar oxun í gegnum CYP2C9 og glucuronsamtengingu og er sökum þessa talið draga úr plasmáþéttni krampastillandi lyfja. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með þéttni í sermi eða verkun, þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri. Fenytoin getur dregið úr þéttni ritonavirs í sermi.			

Punglyndislyf

Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralín	Líklegt er að ritonavir, notað sem andretróveirulyf, hamli CYP2D6 og er sökum þess talið auka þéttni imipramins, amitriptylins, nortriptylins, fluoxetins, paroxetins og sertralíns. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri, notað sem andretróveirulyf (sjá kafla 4.4).			
Desipramin	100 mg stakur skammtur til inntöku	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 145%	↑ 22%
AUC fyrir 2-hydroxy umbrotsefnið minnkaði um 15% og C _{max} um 67%. Mælt er með því að minnka skammta desipramins þegar það er notað samhliða ritonaviri, notað sem andretróveirulyf.				
Trazodon	50 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili	↑ 2,4-falt	↑ 34%
Fram kom aukin tíðni aukaverkana sem tengjast trazodoni þegar það var gefið samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Gæta skal varúðar þegar trazodon er notað samhliða ritonaviri. Hefja skal meðferð með minnsta skammti af trazodoni og fylgjast með klínískri svörun og hvernig það þolist.				

Lyf við þvagsýrugigt

Colchicin	Búast má við því að þéttni colchicins aukist þegar það er gefið samhliða ritonaviri. Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum milliverkunum hjá sjúklingum sem fá meðferð með colchicini og ritonaviri (CYP3A og P-gp hemlum) hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4). Varðandi frekari upplýsingar er bent á samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir colchicin.			
-----------	---	--	--	--

Áhrif ritonavirs á lyf sem notað eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Andhistamin				
Astemizol, terfenadin	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni astemizols og terfenadins (sjá kafla 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir getur haft áhrif á P-glycopróteinmiðlað útlæði fexofenadins, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Þessi áhrif geta leitt til aukinnar þéttni fexofenadins. Dregið getur úr aukinni þéttni fexofenadins með tímanum vegna hvötunar (induction).			
Loratadin	Líklegt er að ritonavir, notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hamli CYP3A og er sökum þess talið auka plasmabéttni loratadins. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar loratadin er gefið samhliða ritonaviri.			
Lyf gegn sýkingum				
Fusidinsýra	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni bæði fusidinsýru og ritonavirs (sjá kafla 4.3).			
Rifabutin ¹	150 mg daglega	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 4-falt	↑ 2,5-falt
25-O-desacetyl-rifabutin-umbrotsefni			↑ 38-falt	↑ 16-falt
	Vegna mikillar aukningar á AUC fyrir rifabutin, má ekki nota rifabutin samhliða ritonaviri, notað sem andretróveirulyf (sjá kafla 4.3). Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt rifabutins í 150 mg 3 sinnum í viku þegar ritonavir er notað samhliða ákveðnum próteasahemlum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörfin. Leita skal nánari upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi próteasahemil. Hafa skal í huga opinberar ráðleggingar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV-sýktum sjúklingum.			
Rifampicin	Rifampicin getur örvað efnaskipti ritonavirs, en takmarkaðar upplýsingar benda til þess að þegar stórir skammtar af ritonaviri (600 mg tvisvar á dag) eru gefnir samhliða rifampicini verði viðbótar örvandi áhrif rifampicins lítil og hafi engin klínískt marktæk áhrif á þéttni ritonavirs í háskammta meðferð með ritonaviri. Áhrif ritonavirs á rifampicin eru ekki þekkt.			
Voriconazol	200 mg með 12 klst. millibili	400 mg með 12 klst. millibili	↓ 82%	↓ 66%
	200 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	↓ 39%	↓ 24%
	Ekki má nota ritonavir sem andretróveirulyf samhliða voriconazoli, vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir lækkun í þéttni voriconazols (sjá kafla 4.3). Forðast skal samhliða notkun voriconazols og ritonavirs þegar það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, nema ef mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlætir notkun voriconazols.			
Atovaquon	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hvatar glucuronsamtengingu og er sökum þess talið draga úr plasmabéttni atovaquons. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með sermisþéttni og verkun þegar atovaquon er gefið samhliða ritonaviri.			
Bedaquilin	Rannsóknir á milliverkunum með ritonaviri eingöngu liggja ekki fyrir. Í rannsókn á milliverkunum með stökum skammti af bedaquilini og endurteknum skömmtum af lopinaviri/ritonaviri jókst AUC fyrir bedaquilín um 22%. Þessi aukning er líklega vegna ritonavirs og greinilegrí áhrif geta sést við samhliða gjöf í langan tíma. Vegna hættu á aukaverkunum sem tengjast bedaquilini á að forðast samhliða gjöf. Ef ávinningur vegur hins vegar þyngra en áhætta skal gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Mælt er með tíðara eftirliti með hjartalínuriti og að fylgst sé með transaminösum (sjá kafla 4.4 og samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bedaquilín).			

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Claritromycin	500 mg með 12 klst. millibili	200 mg með 8 klst. millibili	↑ 77%	↑ 31%
14-OH claritromycin umbrotsefni			↓ 100%	↓ 99%
	Vegna stórs skammtabils (therapeutic window) claritromycins ætti ekki að vera þörf á að minnka skammta hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki skal nota stærri skammta af claritromycini en 1 g á dag, samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal íhuga að minnka skammta claritromycins. Hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins á bilinu 30 til 60 ml/mín. skal minnka skammtinn um 50%. Hjá sjúklingum með minni úthreinsun kreatínins en 30 ml/mín. skal minnka skammtinn um 75%.			
Delamanid	Rannsóknir á milliverkunum með ritonaviri eingöngu liggja ekki fyrir. Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á milliverkunum með delamanidi 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og lopinaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 14 daga jókst útsetningin fyrir umbrotsefni delamanids DM-6705 um 30%. Vegna hættu á QTc lengingu í tengslum við DM 6705 ef samhliða gjöf delamanids og ritonavirs er talin nauðsynleg er mjög reglulegt eftirlit með hjartalínuriti allt delamanid meðferðartímabilið ráðlagt (sjá kafla 4.4 og samantekt á eiginleikum delamanids).			
Erytromycin, itraconazol	Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmabéttni erytromycins og itraconazols. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar erytromycin eða itraconazol er gefið samhliða ritonaviri.			
Ketoconazol	200 mg daglega	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 3,4-falt	↑ 55%
	Ritonavir hamlar CYP3A4 miðluðum umbrotum ketoconazols. Íhuga skal að minnka skammta ketoconazols sökum aukinnar tíðni aukaverkana frá meltingarfærum og lifur, þegar það er gefið samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á efnahlvörf.			
Sulfametoxazol/trimetopri m ²	800 mg/160 mg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 20%/↑ 20%	↔
	Breyting á skömmtum sulfametoxazols/trimetoprimis vegna samhliða notkunar með ritonaviri ætti ekki að vera nauðsynleg.			

Geðrofslyf/sefandi lyf

Clozapin, pimozid	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíki samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni clozapins og pimozids (sjá kafla 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir notað sem andretróveirulyf, hamlar líklega CYP2D6 og er sökum þess talið auka þéttni haloperidols, risperidons og tioridazins. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri þegar það er notað sem andretróveirulyf.			
Lurasidon	Vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs er gert ráð fyrir aukinni þéttni lurasidons. Ekki má gefa lyfið samhliða lurasidoni (sjá kafla 4.3).			
Quetiapín	Búast má við aukinni þéttni quetiapins vegna hömlunar ritonavirs á CYP3A. Ekki á að nota Norvir og quetiapín samhliða þar sem það getur aukið quetiapintengdar eiturverkanir (sjá kafla 4.3).			

β₂-örvi (langvirkur)

Salmeterol	Ritonavir hamlar CYP3A4 og þess vegna má búast við áberandi aukningu á styrk salmeterols í plasma. Því er samhliða notkun ekki ráðlögð.			
------------	---	--	--	--

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Kalsíumgangalokar				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmáþéttni kalsíumgangaloka. Ráðlagt er að viðhafa náði eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri.			
Endóthelín blokkar				
Bosentan	Þegar bosentan og ritonavir eru gefin samhliða þá eykst hámarksþéttni (C _{max}) við jafnvægi (steady state) og flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir bosentan.			
Riociguat	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A og P-gp hömlunar af völdum ritonavirs. Ekki er mælt með gjöf riociguats samhliða Norvir (sjá kafla 4.4 og SmPC fyrir riociguat).			
Ergotafleiður				
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmáþéttni ergotafleiða (sjá kafla 4.3).			
Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar				
Cisaprid	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmáþéttni cisaprids (sjá kafla 4.3).			
Veirulyf með beina verkun á lifrabólgu C veiru				
Glecaprevir/pibrentasvir	Sermisþéttni getur aukist vegna P-glykopróteins, BCRP og OATP1B hömlunar af völdum ritonavirs. Ekki er mælt með samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og Norvirs vegna aukinnar hættu á ALT hækkun í tengslum við aukna útsetningu fyrir glecapreviri.			
HCV próteasahemlar				
Simeprevir	200 mg daglega	100 mg með 12 klst.	↑ 7,2-falt	↑ 4,7-falt
Ritonavir eykur plasmáþéttni simeprevirs sem er afleiðing af CYP3A4 hömlun. Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs og simeprevirs.				
HMG-Co-A reductasahemlar				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Við því er búist að plasmáþéttni HMG-CoA reductasahemla sem eru verulega háðir CYP3A umbroti, til dæmis lovastatins og simvastatins, muni aukast umtalsvert við samhliða notkun þeirra og ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Vegna þess að aukin þéttni lovastatins og simvastatins getur valdið aukinni hættu á að sjúklingar fái vöðvakvilla (myopathy), þar á meðal rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) má ekki nota þessi lyf samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3). Umbrot atorvastatins eru minna háð CYP3A. Þó brotthvarf rosuvastatins sé ekki háð CYP3A, hefur sést aukin útsetning fyrir rosuvastatini við samhliða gjöf með ritonaviri. Verkunarmátinn sem liggur til grundvallar þessari milliverkun er ekki þekktur, en gæti verið vegna hömlunar flutningspróteina. Við samhliða notkun með ritonaviri, hvort sem það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf skal nota minnsta mögulega skammt atorvastatins eða rosuvastatins. Umbrot pravastatins og fluvastatins eru óháð CYP3A og ekki er búist við milliverkun við ritonavir. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin.			

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
---------------------------	--	----------------------	---	--

Getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormón

Etinylestradiol	50 µg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 40%	↓ 32%
-----------------	-----------------------	-------------------------------	-------	-------

Vegna minni þéttni etinylestradiols skal íhuga notkun sæðishindrandi getnaðarvarna eða annarra getnaðarvarna sem ekki innihalda hormón þegar ritonavir er notað samhliða, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Líklegt er að ritonavir hafi áhrif á blæðingar frá legi og dragi úr verkun getnaðarvarna sem innihalda estradiol (sjá kafla 4.4).

Ónæmisbælandi lyf

Ciclosporin, tacrolimus, everolimus	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmabættni ciclosporins, tacrolimus og everolimus. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri.			
-------------------------------------	---	--	--	--

Blóðfitutemprandi lyf

Lomitapid	CYP3A4 hemlar auka útsetningu lomitapids, öflugir hemlar auka útsetningu u.þ.b. 27-falt. Vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs er búist við að þéttni lomitapids aukist. Samhliða notkun Norvir og lomitapids er ekki ráðlögð (sjá lyfjaupplýsingar fyrir lomitapid) (sjá kafla 4.3).			
-----------	---	--	--	--

Fosfodiesterasahemlar (PDE5)

Avanafil	50 mg stakur skammtur	600 mg með 12 klst. millibili	↑ 13-falt	↑ 2,4-falt
Ekki á að nota avanafil samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3).				
Sildenafil	100 mg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 11-falt	↑ 4-falt
Gæta skal varúðar við samhliða notkun sildenafil til meðferðar á rístruflunum og ritonavirs hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, og undir engum kringumstæðum skulu skammtar sildenafil vera stærri en 25 mg á 48 klst. (sjá einnig kafla 4.4). Ekki má nota sildenafil samhliða ritonaviri handa sjúklingum með lungna-slagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.3).				
Tadalafil	20 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili	↑ 124%	↔
Gæta skal varúðar við samhliða notkun tadalafil við rístruflunum og ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, og nota skal skerta skammta sem ekki eru stærri en 10 mg af tadalafil á 72 klst. fresti, ásamt auknu eftirliti með aukaverkunum (sjá kafla 4.4).				
Þegar tadalafil er notað samtímis ritonaviri hjá sjúklingum sem eru með lungnaháþrýsting, er vísað í samantekt á eiginleikum tadalafil.				
Vardenafil	5 mg stakur skammtur	600 mg með 12 klst. millibili	↑ 49 falt	↑ 13-falt
Ekki á að nota vardenafil samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3).				

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Róandi lyf/svefnlyf				
Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam sem gefið er með inntöku eða inndælingu	<p>Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmáþéttni clorazepats, diazepam, estazolams og flurazepam (sjá kafla 4.3). Midazolam umbrotnar mikið fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða notkun með Norvir getur haft í för með sér mikið aukna þéttni þessa benzodiazepíns. Ekki hefur farið fram nein milliverkanarannsókn á samhliða notkun Norvir og benzodiazepína. Á grundvelli upplýsinga um aðra CYP3A4 hemla er gert ráð fyrir að plasmáþéttni midazolams verði umtalsvert meiri þegar midazolam er gefið með inntöku. Þess vegna á ekki að nota Norvir samhliða midazolami sem gefið er með inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar við samhliða notkun Norvir og midazolams sem gefið er með inndælingu. Upplýsingar um samhliða notkun midazolams sem gefið er með inndælingu og annarra próteasahemla benda til þess að plasmáþéttni midazolams geti hugsanlega aukist 3-4 falt. Ef Norvir er notað samhliða midazolami sem gefið er með inndælingu skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira midazolam en einn skammtur.</p>			
Triazolam	0,125 mg stakur skammtur	200 mg í 4 skömmtum	↑ > 20-falt	↑ 87%
<p>Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmáþéttni triazolams (sjá kafla 4.3).</p>				
Petidin	50 mg stakur skammtur til inntöku	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidin-umbrotsefni			↑ 47%	↑ 87%
<p>Ekki má nota ritonavir samhliða petidini vegna aukinnar þéttni umbrotsefnisins norpetidins, sem hefur bæði verkjastillandi áhrif og örvandi áhrif á miðtaugakerfið. Aukin þéttni norpetidins getur aukið hættu á áhrifum á miðtaugakerfið (t.d. krampar), sjá kafla 4.3.</p>				
Alprazolam	1 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili í 2 daga 500 mg með 12 klst. millibili í 10 daga	↑ 2,5-falt ↓ 12%	↔ ↓ 16%
<p>Eftir að ritonavir var gefið kom fram hömlun á umbrotum alprazolams. Eftir að ritonavir hafði verið notað í 10 daga sást engin hömlun af völdum þess. Gæta skal varúðar fyrstu dagana þegar alprazolam er notað samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlönd, þar til umbrot alprazolams hafa aukist.</p>				
Buspiron	<p>Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlönd eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A og er sökum þess talið auka plasmáþéttni buspirons. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar buspiron er gefið samhliða ritonaviri.</p>			
Svefnlyf				
Zolpidem	5 mg	200 mg í 4 skömmtum	↑ 28%	↑ 22%
<p>Nota má zolpidem og ritonavir samhliða, en hafa skal náð eftirlit með óhóflegum róandi áhrifum.</p>				

Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur Norvir (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
---------------------------	--	----------------------	---	--

Lyf til að hætta reykingum

Bupropion	150	100 með 12 klst. millibili	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 með 12 klst. millibili	↓ 66%	↓ 62%

Bupropion er aðallega umbrotið af CYP2B6. Búast má við lægri styrk bupropions við samhliða gjöf með ritonaviri í endurteknum skömmtum. Þessi áhrif eru talin vera vegna virkjunar á umbrotum bupropions. Þrátt fyrir þetta á ekki að nota meira en ráðlagða skammta af bupropioni því ritonavir hefur einnig sýnt hamlandi áhrif á CYP2B6 *in vitro*. Við skammtíma notkun ritonavirs í lágum skömmtum (200 mg tvisvar á dag í 2 daga) með bupropioni sáust ekki marktækar milliverkanir öfugt við sem sést við langtíma notkun ritonavirs, sem bendir til að lækkan á styrk bupropions eigi sér stað nokkrum dögum eftir að samhliða gjöf með ritonaviri hefst.

Sterar

Fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon, til innöndunar, inndælingar eða í nef.	Greint hefur verið frá almennri (systemic) barksteraverkun, þ.m.t. Cushingsheilkenni og bælingu nýrnahettna (í rannsókninni reyndist plasmabéttni kortisóls hafa minnkað um 86%), hjá sjúklingum sem nota ritonavir og fluticasonprópíónat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef. Þetta gæti einnig gerst við notkun annarra barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, t.d. budesonids og triamcinolons. Þar af leiðir að ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og þessara sykurstera, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en áhætta af almennri barksteraverkun (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að minnka skammt sykurstera og fylgjast náið með staðbundum og almennum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem ekki er hvarfefni CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur kann svo að vera að ef hætta á notkun sykurstera þá verði slíkt að gerast smám saman á löngum tíma.			
Dexametason	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A og er sökum þess talið auka plasmabéttni dexametasons. Ráðlagt er að viðhafa náið eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar dexametason er gefið samhliða ritonaviri.			
Prednisolon	20 mg	200 mg með 12 klst. millibili	↑ 28%	↑ 9%
	Ráðlagt er að viðhafa náið eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar prednisolon er gefið samhliða ritonaviri. AUC fyrir umbrotsefnið prednisolon jókst um 37% eftir 4 daga notkun með ritonaviri og um 28% eftir 14 daga notkun ritonavirs.			

Uppbótarmeðferð með skjaldkirtilhormónum

Levothyroxin	Greint hefur verið frá tilfellum eftir markaðssetningu sem benda til hugsanlegra milliverkana milli lyfja sem innihalda ritonavir og levothyroxin. Fylgjast á með stýrihormóni skjaldkirtils hjá sjúklingum sem fá meðferð með levothyroxini að minnsta kosti fyrsta mánuðinn eftir að ritonavir meðferð er hafin og/eða stöðvuð.
--------------	---

EÁ: Ekki ákvarðað

1. Byggt á samanburði samhliða hópa.
2. Sulfametoxazol var gefið samhliða trimetoprimi.

Greint hefur verið frá atvikum tengdum hjarta og taugakerfi þegar ritonavir hefur verið gefið samhliða disopyramidi, mexiletini eða nefazodoni. Ekki er hægt að útiloka að um milliverkanir lyfja sé að ræða.

Vegna þess að ritonavir er mikið próteinbundið skal til viðbótar ofangreindum aukaverkunum hafa í huga hugsanlega aukningu á verkun og eiturverkunum vegna útruðnings lyfsins úr próteinbindingu af völdum lyfja sem notuð eru samhliða.

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf

Mikilvægar upplýsingar varðandi milliverkanir þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf er einnig að finna í samantekt á eiginleikum próteasahemilsins sem notaður er samhliða.

Prótónpumpuhamlar og H₂ blokkar

Prótónpumpuhamlar og H₂ blokkar (t.d. omeprazol eða ranitidin) geta lækkað styrk próteasahemla sem gefnir eru samhliða. Varðandi sértækar upplýsingar um áhrif samhliða gefins sýruminnkandi lyfs er vísað í samantekt á eiginleikum próteasahemilsins sem gefinn er samhliða. Miðað við rannsóknir á milliverkunum ritonavirs gefið með öðrum próteasahemlum (lopinavir/ritonavir, atazanavir) hefur samhliða gjöf omeprazols eða ranitidins ekki marktæk áhrif á virkni ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þrátt fyrir litla breytingu á útsetningu (u.þ.b. 6 -18%).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Mikill fjöldi (> 6.100 lifandi fædd börn) þungaðra kvenna hefur notað ritonavir á meðgöngu, af þeim fjölda höfðu mæður 2.800 lifandi fæddra barna notað lyfið á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Þessar upplýsingar vísa að mestu til notkunar þar sem ritonavir var notað ásamt öðrum lyfjum og ekki í meðferðarskömmtum ritonavirs heldur minni skömmtum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla. Þessar upplýsingar benda ekki til aukins hlutfalls fæðingargalla, samanborið við hlutfallið sem kemur fram í lýðgrunduðu (population base) eftirlitskerfi með fæðingargöllum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Norvir má nota á meðgöngu ef klínísk þörf krefur.

Ritonavir milliverkar við getnaðarvarnarlyf til inntöku. Meðan á meðferð stendur skal því nota aðra, örugga og tryggja getnaðarvörn.

Brjóstgjöf

Takmörkuð birt gögn greina frá að ritonavir sé til staðar í brjóstamjólk.

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ritonavirs á brjóstmylking eða áhrif lyfsins á mjólkurmyndun. Vegna möguleika á (1) HIV-smiti (hjá HIV-neikvæðum ungbörnum), (2) þróun ónæmra veira (hjá HIV-jákvæðum ungbörnum) og (3) alvarlegum aukaverkunum á brjóstmylking skulu konur sem lifa með HIV ekki hafa barn á brjósti ef þær eru á meðferð með Norvir.

Frjósemi

Engar upplýsingar um áhrif ritonavirs á frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa ritonavirs á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sundl er þekkt aukaverkun sem ætti að hafa í huga við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf

Aukaverkanir sem tengjast notkun ritonavirs sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eru háðar viðkomandi próteasahemli sem notaður er samhliða. Upplýsingar um aukaverkanir er að finna í SPC fyrir viðkomandi próteasahemil.

Aukaverkanir hjá fullorðnum sem hafa komið fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Algengustu aukaverkanirnar sem hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá ritonavitr eitt og sér eða í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum eru aukaverkanir frá meltingarvegi (þar á meðal niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir (í efri og neðri hluta kviðar)), truflanir á taugaboðum (þar á meðal náladofi og dofi í munnholi) og þreyta/þróttleysi.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi í meðallagi alvarlegum til alvarlegum aukaverkunum sem hugsanlega eða líklega tengjast ritonaviri. Innan tíðniflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Aukaverkanir sem flokkaðar eru undir tíðni ekki þekkt komu fram eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Fækkun hvítra blóðkorna, minnkun blóðrauða, fækkun daufkyrninga, fjölgun rauðkyrninga, blóðflagnafæð.
	Sjaldgæfar	Fjölgun daufkyrninga.
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi, þar á meðal ofsakláði og bjúgur í andliti.
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi.
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðkólesterólhækkun, blóðþriglýseríðahækkun, þvagsýrugigt, bjúgur og útlímabjúgur, vökvaskortur (venjulega ásamt einkennum frá meltingarfærum).
	Sjaldgæfar	Sykursýki.
	Mjög sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun.
Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðskynstruflanir, dofi/náladofi í munni og útlimum, höfuðverkur, sundl, útlægur taugakvilli.
	Algengar	Svefnleysi, kvíði, rugl, athyglisbrestur, yfirlíð, krampar.
Augu	Algengar	Þokusýn.
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartadrep.
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, lágþrýstingur þar á meðal stöðubundinn lágþrýstingur, útlimakuldi.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Kokbólga, verkur í munnkoki, hósti.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir (í efri og neðri hluta kviðar), ógleði, niðurgangur (þar á meðal mjög mikill niðurgangur með ójafnvægi blóðsalta), uppköst, meltingartruflanir.
	Algengar	Lystarleysi, vindgangur, sár í munni, blæðingar í meltingarvegi, vélindabakflæðissjúkdómur, brisbólga.
Lifur og gall	Algengar	Lifrabólga (þar með talið hækkun á AST, ALT, GGT), hækkun á bilirubini í blóði (þ.m.t. gula).
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Kláði, útbrot (þar með talið ertiroði og dröfnuörðuútbrot).
	Algengar	Þrymlabólur
	Mjög sjaldgæfar	Stevens Johnson heilkenni, drep í húðþekju.
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir og bakverkir.
	Algengar	Vöðvaþroti, rákvöðvalýsa (rhabdomyolysis), vöðvaverkir, vöðvakvilli/aukning á kreatínínasa (CPK).
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Aukin þvagliát, skert nýrnastarfsemi (t.d. minnkuð þvaggmyndun og kreatínínhækkun).
	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun.
	Tíðni ekki þekkt	Nýrnasteinar
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Asatíðir (menorrhagia).
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta þar með talið þróttleysi, skyndilegur andlitsroði og hitakóf.
	Algengar	Hiti, þyngdartap.
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun amylasa, lækkun bæði óbundins og heildar tyroxins.
	Sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun, hækkun magnesíums og hækkun alkalísks fosfatasa.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukning á lifrartransaminösum upp fyrir meira en fimmföld eðlileg efri mörk, klínísk lifrabólga og gula hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fengið hafa ritonavir eitt og sér eða samtímis öðrum andretróveirulyfjum.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmissjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmis

lifrabólgu); tíminn sem greint hefur verið frá að líði þar til slíkt kemur fram er hins vegar breytilegri og getur þetta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Brisbólga hefur sést hjá sjúklingum í meðferð með ritonaviri, þar á meðal hjá þeim sem fengið hafa aukningu þríglýseríða í blóði. Í sumum tilvikum hafa orðið dauðsföll. Sjúklingar með langt genginn HIV sjúkdóm eru hugsanlega í hættu með að fá aukningu þríglýseríða í blóði og brisbólgu (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Öryggi Norvir hjá börnum 2 ára og eldri er svipað og það sem sést hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Reynsla af bráðri ofskömmun með ritonaviri hjá mönnum er takmörkuð. Einn sjúklingur í klínískri rannsókn tók inn 1.500 mg/sólarhring af ritonaviri í 2 daga og greindi frá dofa/náladofa (paraesthesia) sem hvarf eftir að skammturinn var minnkaður. Greint hefur verið frá tilviki um nýrnabilun með rauðkyrningageri (eosinophilia).

Meðal vísbendinga um eituverkanir sem sáust hjá dýrum (mýs og rottur) voru vanvirkni (decreased activity), ósamhæfðar hreyfingar (ataxia), mæði (dyspnoea) og skjálfti.

Meðferð

Ekkert sértækt mót efni er til við ofskömmun með ritonaviri. Meðferð við ofskömmun ritonavirs ætti að vera almenn stuðningsmeðferð, þar á meðal að fylgst sé með lífsmörkum og klínískt ástand sjúklingsins metið. Vegna leysnieiginleika og mögulegs brotthvarfs um meltingarveginn (transintestinal elimination) er á það bent að meðferð við ofskömmun gæti falið í sér magaskolun og gjöf lyfjakola. Vegna þess að ritonavir er að mestu umbrotið í lifur og er mikið próteinbundið er ósennilegt að skilun sé gagnleg nema að óverulegu leyti til að fjarlægja lyfið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, próteasahemlar ATC flokkur: J05AE03.

Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf

Jákvæð áhrif ritonavirs á lyfjahvörf byggjast á því að ritonavir verkar sem öflugur hemill á umbrot sem verða fyrir tilstilli CYP3A. Hversu mikil jákvæð áhrif, byggist á umbrotaferlum próteasa-hemlanna sem notaðir eru samhliða og áhrifum samhliða próteasahemilsins á umbrot ritonavirs. Hámarkshömlun á lyfjahvörfum próteasahemilsins sem notaður er samhliða næst yfirleitt með skammti ritonavirs sem er 100 mg daglega til 200 mg tvisvar sinnum á sólahring, og er háð próteasa-hemlinum sem notaður er samhliða. Varðandi nánari upplýsingar um áhrif ritonavirs á umbrot

próteasahemilsins sem notaður er samhliða er vísað í kafla 4.5, og samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi próteasahemil.

Ritonavir notað sem andretróvirulyf

Ritonavir, sem er virkt eftir inntöku, er peptíðhermandi hemill HIV-1 og HIV-2 aspartylpróteasa. Hömlun á HIV próteasa veldur því að ensímin geta ekki myndað *gag-pol* fjölpróteinforstigið sem leiðir til myndunar á HIV einingum (particles) með óþroskaða formgerð, sem geta ekki byrjað nýjan sýkingarhring. Ritonavir hefur sértæka sækni í HIV próteasa og hefur litla hamlandi verkun á aspartylpróteasa í mönnum.

Ritonavir var fyrsti próteasahemillinn (samþykktur 1996) sem sýnt var fram á í rannsókn með klínískum endapunktum, að hefði verkun. Vegna þess að ritonavir hefur hamlandi áhrif á lyfjahlvörf felst klínísk notkun ritonavirs hins vegar fyrst og fremst í því að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf annarra próteasahemla (sjá kafla 4.2).

Áhrif á hjartalínurit

Í slembaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn (moxifloxacin 400 mg einu sinni á sólarhring) með lyfleysu á 45 heilbrigðum fullorðnum með 10 mælingar á 12 klukkustundum á degi 3 var QTcF bil metið. Meðaltalshámark (95% efra öryggisbil) breytinga á QTcF bili miðað við lyfleysu var 5,5 (7,6) fyrir 400 mg ritonavir tvisvar á sólarhring. Útsetning fyrir ritonaviri á degi 3 var u.þ.b. 1,5 sinnum hærrí en sást við 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring við jafnvægi. Enginn þátttakenda fékk lengingu QTcF um ≥ 60 msek frá upphafsgildi eða QTcF bil sem fór yfir 500 msek sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur.

Smávægileg lenging PR bils sást einnig hjá þátttakendum sem fengu ritonavir í sömu rannsókn á degi 3. Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi á PR bili voru frá 11,0 til 24,0 msek á 12 klukkustunda bili eftir skammt. Hámarks PR bil var 252 msek og annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof (heart block) sást ekki (sjá kafla 4.4).

Ónæmi (resistance)

Ritonavirónæmir stofnar af HIV-1 hafa verið valdir (selected) *in vitro* og einangraðir úr sjúklingum í meðferð með ráðlögðum skömmtum af ritonaviri.

Minnkun á andretróviruvirkni ritonavirs er fyrst og fremst tengd próteasastökkbreytingunum V82A/F/T/S og I84V. Uppsöfnun annarra stökkbreytinga á próteasaerfðavísinum (þar með talið í seti 20, 33, 36, 46, 54, 71 og 90) getur einnig átt þátt í ónæmi fyrir ritonaviri. Eftir því sem stökkbreytingar tengdar ónæmi fyrir ritonaviri safnast upp, getur almennt séð dregið úr úrvali annarra próteasahemla sökum krossónæmis. Leita skal upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir hina próteasahemlana eða opinbera, stöðuga uppfærslu upplýsinga, til að fá frekari upplýsingar varðandi stökkbreytingar próteasa tengdar minnkuðu næmi fyrir þessum lyfjum.

Klínískar upplýsingar um lyfhrif

Áhrif ritonavirs (eins og sér eða með öðrum andretróvirulyfjum) á líffræðilegar mælingar sjúkdómsvirkni, til dæmis fjölda CD4 frumna og veiru-RNA, voru metin í nokkrum rannsóknum á HIV-1 sýktum sjúklingum. Eftirfarandi rannsóknir eru mikilvægastar.

Notkun handa fullorðnum

Samanburðarrannsókn sem lauk árið 1996, á ritonaviri sem viðbótarmeðferð hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem voru fyrir í viðamikilli (extensive) meðferð með núkleósíðahlíðstæðum og voru í upphafi (baseline) með $CD4 \leq 100$ frumur/ μ l, sýndi minnkaða dánartíðni og fækkun ýmissa atvika sem einkenna AIDS. Meðaltalsbreyting frá upphafsgildi, á 16 vikna tímabili, fyrir HIV RNA-gildi var $-0,79 \log_{10}$ (mesta meðaltalslækkun var $1,29 \log_{10}$) hjá þeim hópnum sem fékk ritonavir

samanborið við $-0,01 \log_{10}$ hjá viðmiðunarhópnum. Þeir núkleósíðar sem oftast voru notaðir í þessari rannsókn voru zidovudín, stavudín, didanosín og zalcitabín.

Í rannsókn sem lauk árið 1996, sem gerð var hjá sjúklingum sem ekki voru með eins langt genginn HIV-1 sjúkdóm ($CD4$ 200-500 frumur/ μ l) og sem ekki höfðu áður fengið meðferð með andretróveiru-lyfjum leiddi ritonavir eitt sér eða við samtímis meðferð með zidovudíni til fækkunar á veirum í plasma (reduced viral load) og til fjölgunar á $CD4$. Meðaltalsbreyting frá upphafsgildi, á 48 vikna tímabili fyrir HIV RNA-gildi, var $-0,88 \log_{10}$ hjá þeim hópnum sem fékk ritonavir samanborið við $-0,66 \log_{10}$ hjá hópnum sem fékk ritonavir + zidovudín og samanborið við $-0,42 \log_{10}$ hjá hópnum sem fékk zidovudín.

Meta ætti áframhaldandi meðferð með ritonaviri út frá veirufjölda vegna hættu á því að fram komi ónæmi, svo sem lýst er í kafla 4.1 Ábendingar.

Notkun handa börnum

Í opinni rannsókn, sem lauk árið 1998, hjá HIV sýktum börnum sem voru í klínísku jafnvægi var marktækur munur ($p = 0,03$) á greinanlegum RNA gildum, þriggja lyfja meðferðinni (ritonavir, zidovudín og lamivudín) í hag, eftir 48 vikna meðferð.

Í rannsókn sem lauk árið 2003, fengu 50 HIV-1 smituð börn, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með próteasahemli eða lamivudíni, á aldrinum 4 vikna til 2 ára, 350 eða 450 mg/m² af ritonaviri á 12 klst. fresti, ásamt 160 mg/m² af zidovudíni á 8 klst. fresti og 4 mg/kg af lamivudíni á 12 klst. fresti. Í meðferðar-ákvörðunargreiningu minnkaði HIV-1 RNA í plasma um ≤ 400 eintök/ml hjá 72% sjúklinga í viku 16 og 36% sjúklinga í viku 104. Samsvarandi svörun kom fram við báða skammtana og óháð aldri sjúklinganna.

Í rannsókn sem lauk árið 2000, fengu 76 HIV-1 smituð börn frá 6 mánaða til 2 ára aldurs, sem aldrei höfðu verið meðhöndluð með próteasahemli og höfðu aldrei verið meðhöndluð með lamivudíni og/eða stavudíni, ritonavir 350 eða 450 mg/m² á 12 klst. fresti ásamt lamivudíni og stavudíni. Samkvæmt meðferðar-ákvörðunargreiningu hafði, í viku 48, HIV-1 RNA í plasma fækkað niður í ≤ 400 eintök/ml hjá 50% sjúklinga sem voru í hópnum sem fékk 350 mg/m² og hjá 57% þeirra sem voru í hópnum sem fékk 450 mg/m².

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Ritonavir er ekki til á formi stungulyfs og því hefur ekki verið ákvarðað að hve miklu leyti það frásogast né hver nýtingin (absolute bioavailability) er. Lyfjahvörf ritonavirs eftir endurtekna skammta voru rannsökuð hjá fullorðnum HIV jákvæðum sjálfboðaliðum sem ekki voru fastandi. Við endurtekna skammta verður uppsöfnun ritonavirs lítið eitt minni en gera mætti ráð fyrir sé miðað við stakan skammt, vegna tíma- og skammtatengdrar aukningar á úthreinsun (apparent clearance (Cl/F)). Lægsta þéttni ritonavirs reyndist minnka með tímanum, hugsanlega vegna ensímhvötunar, en virtist verða stöðug í lok 2. viku. Sá tími sem leið þar til mestri þéttni var náð (T_{max}) hélst stöðugur og var um það bil 4 klst. við stækkandi skammt. Nýrnaúthreinsun reyndist að meðaltali vera minni en 0,1 l/klst. og var hlutfallslega stöðug á öllu skammtabilinu.

Lyfjavarfagildi sem komu fram við mismunandi skammtastærðir ritonavirs eru tilgreind í töflunni hér fyrir aftan. Plasmabéttni ritonavirs eftir gjöf 100 mg töflu í einum skammti er svipuð og eftir 100 mg mjúkt gelatínuhylki eftir fæðuinntöku.

Skammtaáætlun fyrir ritonavir					
	100 mg einu sinni á sólarhring	100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring ¹	200 mg einu sinni á sólarhring	200 mg tvisvar sinnnum á sólarhring	600 mg tvisvar sinnnum á sólarhring
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 eða 24} (µg · klst./ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (klst.)	~ 5	~ 5	~ 4	~ 8	~ 3 til 5
Cl/F (l/klst.)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Gildin eru gefin upp sem margfeldismeðaltal (geometric mean). Ath.: Ritonavir var í öllum tilvikum gefið eftir máltíð.

Áhrif fæðu á frásog eftir inntöku

Fæða minnkar örliðið aðgengi Norvir taflna. Gjöf einnar 100 mg Norvir töflu í einum skammti með máltíð sem inniheldur í meðallagi mikla fitu (857 kcal, 31% hitaeininga úr fitu) eða máltíð sem inniheldur mikla fitu (907 kcal, 52% hitaeininga úr fitu) tengdist meðalminnkun um 20-23% á AUC og C_{max} fyrir ritonavir.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution (V_B/F)) ritonavirs er um það bil 20-40 l eftir stakan 600 mg skammt. Próteinbinding ritonavirs í plasma manna reyndist vera um það bil 98-99% og er stöðug á þéttibilinu 1,0-100 µg/ml. Ritonavir binst bæði alfa-1-sýruglýkópróteini manna (AAG) og albúmini í sermi manna (HSA) og er sækinn í hvort fyrir sig sambærileg.

Rannsóknir á dreifingu í vefi, sem gerðar voru á rottum og þar sem notað var ¹⁴C-merkt ritonavir leiddu í ljós að mest þéttni ritonavirs var í lifur, nýrnahettum, brisi, nýrum og skjaldkirtli. Hlutfallið milli vefja og plasma er um það bil 1, mælt í eitlum rotta, sem bendir til þess að ritonavir dreifist inn í eitlavef. Ritonavir kemst að óverulegu leyti inn í heilann.

Umbrot

Í ljós kom að ritonavir umbrotnar að verulegu leyti fyrir tilstilli cytochrom P450 kerfisins í lifur, einkum fyrir tilstilli CYP3A ísóensímanna og í minna mæli CYP2D6. Dýrarrannsóknir sem og *in vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum (hepatic microsomes) manna bentu til þess að umbrot ritonavirs byggist fyrst og fremst á oxun. Greinst hafa fjögur umbrotsefni ritonavirs í mönnum. Helsta umbrotsefnið er isopropyltiaazol (M-2) sem myndast fyrir tilstilli oxunar og hefur veirueyðandi (antiviral) verkun sem er svipuð og hjá móðurefninu (parent compound). Hins vegar reyndist AUC fyrir M-2 umbrotsefnið vera um það bil 3% af AUC fyrir móðurefnið á óbreyttu formi.

Sýnt hefur verið fram á að litlir skammar af ritonaviri hafa mikil áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla (og annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4) og að aðrir próteasahemlar geta haft áhrif á lyfjahvörf ritonavirs (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Rannsóknir á mönnum með geislamerktu ritonaviri sýndu að brotthvarf ritonavirs varð einkum um lifrar-gallkerfið. Um það bil 86% geislamerkingarinnar komu fram í hægðum og gert er ráð fyrir að þar sé að hluta til um að ræða ófrásogað ritonavir. Ekki varð séð í þessum rannsóknum að brotthvarf um nýru væri mikilvægur þáttur í brotthvarfi ritonavirs. Þetta var í samræmi við það sem fram hafði komið í rannsóknum á dýrum.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt marktækur munur á AUC eða C_{max} sást milli karla og kvenna. Lyfjahvarfagildi ritonavirs voru ekki tölfræðilega marktækt tengd líkamspunga eða vöðvamassa. Útsetning fyrir ritonaviri í plasma hjá sjúklingum á aldrinum 50-70 ára, sem fá 100 mg ásamt lopinaviri eða stærri skammt án annarra próteasahemla, er svipuð og útsetning hjá yngri sjúklingum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Eftir endurtekna skammta ritonavirs hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur A og B, 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) var útsetning fyrir ritonaviri, að teknu tilliti til skammta ekki marktækt frábrugðin milli hópanna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahvarfagildi ritonavirs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að úthreinsun ritonavirs um nýru er hverfandi, er hins vegar ekki búist við breytingum á heildarúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Lyfjahvarfagildi ritonavirs við jafnvægi (steady state) voru metin hjá HIV sýktum börnum sem voru eldri en 2 ára og fengu skammta á bilinu frá 250 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring upp í 400 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring. Þéttni ritonavirs sem náðist eftir 350 til 400 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring hjá börnum var sambærileg við það sem gerist hjá fullorðnum sem fá 600 mg skammt (um það bil 330 mg/m²) tvisvar sinnum á sólarhring. Í öllum skammtahópunum var úthreinsun eftir inntöku (oral clearance (CL/F/m²)) um það bil 1,5 til 1,7 sinnum hraðari hjá börnum sem voru eldri en 2 ára, en hjá fullorðnum.

Lyfjahvarfagildi ritonavirs við jafnvægi (steady state) voru metin hjá HIV sýktum börnum sem voru yngri en 2 ára og fengu skammta á bilinu frá 350 til 450 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring. Þéttni ritonavirs í rannsókninni reyndist mjög breytileg og eitthvað lægri en það sem gerist hjá fullorðnum sem fá 600 mg skammt (um það bil 330 mg/m²) tvisvar sinnum á sólarhring. Í öllum skammtahópunum reyndist úthreinsun eftir inntöku (oral clearance (CL/F/m²)) minnka með hækkandi aldri og miðgildi hennar var 9,0 l/klst./m² hjá börnum yngri en 3 mánaða, 7,8 l/klst./m² hjá börnum á aldrinum 3 til 6 mánaða og 4,4 l/klst./m² hjá börnum á aldrinum 6 til 24 mánaða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá dýrum eftir endurtekna skammta kom í ljós að helstu marklíffæri eru lifur, sjónhimna, skjaldkirtill og nýru. Lifrabreytingar tengdust meðal annars lifrarfrumum, galli og átfrumum og þeim fylgdi aukning lifrarsníma. Vefjaauki í þekjuvef sjónpurpura (retinal pigment epithelium (RPE)) og hrörnun sjónhimnu hefur sést í öllum rannsóknum á ritonaviri í nagdýrum, en hefur ekki sést hjá hundum. Gögn sem liggja fyrir um örbyggingu (ultrastructural evidence) benda til þess að breytingar á sjónhimnu geti hafa fylgt í kjölfar óeðlilegrar uppsöfnunar fosfólípíða (phospholipidosis). Hins vegar leiddu klínískar rannsóknir ekki í ljós neinar vísbendingar um breytingar á augum manna af völdum lyfsins. Breytingar á skjaldkirtli gengu í öllum tilvikum til baka þegar gjöf ritonavirs var hætt. Klínískar rannsóknir á mönnum hafa ekki leitt í ljós neinar breytingar á prófum á virkni skjaldkirtils sem skipta máli klínískt séð. Breytingar í nýrum, þar á meðal hrörnun pípla (tubular degeneration), langvarandi bólga og próteinmiga (proteinuria) sáust í rottum og talið er að rekja megi þær til tegundarsértæks, sjálfvakins sjúkdóms. Enn fremur sáust engar klínískt marktækar breytingar á nýrum í klínískum rannsóknum.

Eiturverkanir á þroska hjá rottum (fósturvísisdauði, skert fósturþyngd og seinkuð beinmyndun og breytingar á iðrum, þ.m.t. seinkun þess að eistu gangi niður), komu einkum fyrir við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina. Eiturverkanir á þroska hjá kanínum (fósturvísisdauði, fækkun unga í goti og skert fósturþyngd) komu fyrir við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina.

Ritonavir reyndist hvorki valda stökkbreytingum né litningaskemmdum (clastogenic) í safni *in vitro* og *in vivo* prófa, þar á meðal Ames prófi fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (reverse mutation) þar sem notaðar voru *S. typhimurium* og *E. coli*, prófi með eitifrumum úr músum, músasmákjarnaprófi og prófi fyrir litningaskemmdum í eitifrumum manna.

Langtíma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ritonavirs í músum og rottum leiddu í ljós krabbameinsvaldandi eiginleika sem hugsanlega eru sértækir fyrir þessar dýrategundir, en eru ekki taldir skipta máli fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tafla:

Copovidon
Sorbitanlaurat
Kalsíum hydrogenfosfat, vatnsfrítt
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumsterylumarat

Filmuhúð:

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Macrogolar
Hýdroxýprópýl sellulósi
Talkúm
Vatnsfrí kísilkvoða
Polysorbat 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Norvir töflur eru í hvítum glösum úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) með loki úr pólýprópýleni.

Norvir töflur eru fáanlegar í þremur pakkningastærðum:

- 1 glas með 30 töflum.
- 1 glas með 60 töflum.
- Fjölpakkning sem inniheldur 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engar sérstakar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/016/005-007

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 26. ágúst 1996.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar: 26. ágúst 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðaðar töflur og mixtúruduft, dreifa

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

Mixtúruduft, dreifa, einungis til inntöku

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

Í prentuðum fylgiseðli lyfsins skal koma fram heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantekt um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

NORVIR MIXTÚRUDUFT, DREIFA – Askja með 30 skammtapokum sem hver inniheldur 100 mg af ritonaviri

1. HEITI LYFS

Norvir 100 mg mixtúruduft, dreifa
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 100 mg ritonavir.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 skammtapokar með mixtúrudufti, dreifu
Askjan inniheldur einnig 1 blöndunarbolla og 2 skammtasprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/016/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Norvir 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

NORVIR MIXTÚRUDUFT, DREIFA – Merkiði á skammtapoka

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Norvir 100 mg mixtúruduft, dreifa
ritonavir
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

NORVIR FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR – Askja með „blue box“

1. HEITI LYFS

Norvir 100 mg filmuhúðaðar töflur
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg ritonavir.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Norvir töflur á að taka með mat.
Töflurnar á að gleypa heilar og ekki tyggja, brjóta eða mylja þær.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Barnaöryggislokun.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/016/0005
EU/1/96/016/0006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Norvir 100 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

NORVIR FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR – merkimiði á glasi

1. HEITI LYFS

Norvir 100 mg filmuhúðaðar töflur
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg ritonavir.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/016/0005
EU/1/96/016/0006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

NORVIR FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR - Fjölpakkning með 90 (3 glös með 30) filmuhúðuðum töflur með „blue box“

1. HEITI LYFS

Norvir 100 mg filmuhúðaðar töflur
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg ritonavir.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Norvir töflur á að taka með mat.

Töflurnar á að gleypa heilar og ekki tyggja, brjóta eða mylja þær.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Barnaöryggislökun.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/016/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Norvir 100 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

NORVIR FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR ÁLETRANIR Á MERKIMIÐA GLASS – 3 GLÖS

1. HEITI LYFS

Norvir 100 mg filmuhúðaðar töflur
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg ritonavir.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/96/016/007

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Norvir 100 mg mixtúrduft, dreifa ritonavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar fyrir þig eða barnið þitt.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Norvir og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið þitt byrjar að nota Norvir
3. Hvernig nota á Norvir
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Norvir
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Norvir og við hverju það er notað

Norvir inniheldur virka efnið ritonavir. Norvir er hemill próteasaensíms og er notað til að hafa hemil á HIV sýkingu. Norvir er ætlað til samhliða notkunar með öðrum lyfjum við HIV sýkingu (andrétróveirulyf) til að hafa hemil á HIV sýkingunni. Læknirinn mun ræða við þig um hvaða lyfjasamsetning hentar þér best.

Norvir er ætlað til notkunar fyrir börn 2ja ára eða eldri, unglunga og fullorðna sem eru sýktir af HIV, veirunni sem veldur alnæmi.

2. Áður en þú eða barnið þitt byrjar að nota Norvir

Ekki má nota Norvir

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ritonaviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinn lyfja:
 - Astemizol eða terfenadin (algeng ofnæmislyf - vera má að þessi lyf séu fáanleg án lyfseðils).
 - Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon eða kinidin (notuð við óreglulegum hjartslætti).
 - Dihydroergotamin eða ergotamin (notuð við mígrenihöfuðverk).
 - Ergonovin, metylergonovin (notuð til að stöðva miklar blæðingar sem geta fylgt fæðingu eða fósturláti/fóstureyðingu).
 - Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam og midazolam sem gefið er með inntöku (notuð við svefnleysi og/eða kvíða).
 - Clozapin eða pimozid (notuð við óeðlilegum hugsunum eða tilfinningum).
 - Quetiapin (notað til að meðhöndla geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegt þunglyndi).
 - lurasidon (notað við þunglyndi).
 - ranolazin (notað við langvarandi brjóstverk [hjartaöng]).
 - Petidin, piroxicam eða propoxyphen (notuð við verkjum).

- Cisaprid (notað til að slá á ákveðin magavandamál).
- Rifabutin (notað fyrirbyggjandi eða til meðferðar við ákveðnum sýkingum)*.
- Voriconazol (lyf við sveppasýkingum)*.
- Simvastatin, lovastatin (notuð til að draga úr kólesteróli í blóði).
- Neratinib (notað til meðferðar á brjóstakrabbameini).
- Lomitapid (notað til að lækka kólesteról í blóði).
- Alfuzosin (notað til meðhöndlunar á góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli).
- Fusidínsýra (notuð við bakteríusýkingum).
- Sildenafil ef þú átt við lungnasjúkdóm að stríða sem heitir lungnaháprýstingur sem veldur erfiðleikum við öndun. Sjúklingar sem ekki hafa þennan sjúkdóm mega nota sildenafil við getuleysi (rístruflunum) undir eftirliti læknis (sjá kaflann **Notkun annarra lyfja samhliða Norvir**).
- avanafil eða vardenafil (notað til að meðhöndla rístruflanir).
- Colchicin (notað við þvagsýrugigt) ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarkvilla (sjá kaflann **Notkun annarra lyfja samhliða Norvir**).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St. John's wort, *Hypericum perforatum*) vegna þess að það getur valdið því að Norvir verki ekki sem skyldi. Jónsmessurunni er oft notaður í náttúruylf sem þú getur keypt.

* Læknirinn getur ákveðið að þú takir rifabutin og/eða voriconazol með örvunarskammti (lágum skammti) af Norvir en ekki má taka fullan skammt af Norvir samhliða þessum tveimur lyfjum.

Ef eitthvert þessara lyfja er notað skal leita ráða hjá læknum um möguleika á að skipta yfir í annað lyf á meðan Norvir er notað.

Lestu einnig lyfjalistann í „Notkun annarra lyfja samhliða Norvir“ ef nota á ákveðin önnur lyf sem þarf sérstakrar varúðar við.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Norvir er notað.

Mikilvægar upplýsingar

- Ef Norvir er notað samhliða öðrum andretróveirulyfjum er mikilvægt að lesa einnig vel fylgiseðilinn sem fylgir þeim lyfjum. Viðbótarupplýsingar geta verið í þeim fylgiseðlum um tilvik þar sem forðast á notkun Norvir. Leitið til læknisins eða lyfjafraðings ef þörf er á frekari upplýsingum um Norvir (ritonavir) eða önnur lyf sem notuð eru.
- Norvir lækna ekki HIV sýkingu eða alnæmi
- Sjúklingar sem taka Norvir geta eftir sem áður fengið sýkingar eða aðra kvilla tengda HIV sýkingu. Því er mikilvægt að þú sért undir eftirliti læknis meðan á töku Norvir stendur.

Látið lækninn vita ef eitthvert neðangreindra atriða á við um þig eða hefur áður átt við um þig:

- Ef þú ert með sögu um **lifrarsjúkdóm**.
- Sjúklingar sem eru með **lifrarbólgu B eða C** og eru í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu hvað varðar alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Þörf getur verið á reglulegum blóðrannsóknnum til að fylgjast með lifrarástandi.
- Ef þú ert með **dreyrasýki**. Greint hefur verið frá auknum blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki sem nota próteasahemil. Ástæða þessa er ekki þekkt. Nauðsynlegt getur verið að gefa viðbótarskammt af storkupætti VIII til að hafa hemil á blæðingunum.
- Ef þú ert með **rístruflanir**, vegna þess að lyf til að meðhöndla rístruflanir geta valdið lágþrýstingi og langvarandi stinngu.
- Ef þú ert með **sykursýki**. Greint hefur verið frá versnun eða myndun sykursýki hjá nokkrum sjúklingum sem nota próteasahemla.
- Ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** því læknirinn gæti þurft að skoða skammta annarra lyfja sem þú notar (eins og próteasahemla).

Látið lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna:

- Viðvarandi **niðurgangur** eða viðvarandi **uppköst** vegna þess að slíkt getur dregið úr verkun lyfjanna sem þú ert að nota.
- **Ógleði, uppköst** eða **kviðverkir** því þetta geta verið einkenni brisbólgu. Hjá sumum sjúklingum sem nota Norvir geta komið fram alvarleg vandamál tengd brisinu (brisbólga). Láta skal lækninn vita eins fljótt og hægt er eigi þetta við um þig.
- **Einkenni um sýkingu** – látið lækni vita strax. Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) geta einkenni vegna fyrri sýkinga jafnvel þó þeir viti ekki að þeir hafi haft sýkingu komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á þessum sýkingum. Auk tækifærissýkinga, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand þar sem ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) komið fram eftir að meðferð með lyfjum við HIV sýkingu er hafin. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Komi fram einhver einkenni um sýkingu eða önnur einkenni svo sem vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp líkamann, hjartsláttarótt, skjálfti eða ofvirkni, á strax að hafa samband við lækninn til að fá nauðsynlega meðferð.
- **Stífleiki, verkir eða sársauki í liðum** (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því vegna þess að þetta getur verið einkenni um beindrep. Sumir sjúklingar sem taka mörg andretróveirulyf geta fengið þennan sjúkdóm.
- **Vöðvaverkir, eymsli í vöðvum eða vöðvamáttleysi** sérstaklega þegar andretróveirumeðferð með próteasahemli og nukleósíðhliðstæðu er notuð. Í örfáum tilvikum eru vöðvakvillar þessir alvarlegir (sjá 4. **Hugsanlegar aukaverkanir**).
- **Sundl, svimi, yfirlíð eða óeðlilegur hjartsláttur**. Hjá sumum sjúklingum sem taka Norvir geta komið fram breytingar á hjartarafriti (ECG). Segðu læknum frá því ef þú ert með hjartagalla eða leiðsluflanir.
- Ef um önnur heilsufarsleg vandamál er að ræða skaltu ræða það við lækni.

Börn og unglingar

Norvir er ekki ráðlagt börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Norvir

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Sum lyf má alls ekki nota samhliða Norvir. Þau eru talin upp hér frammar í kafla 2, undir liðnum „Ekki má nota Norvir“. Nokkur lyf má aðeins nota við sérstakar aðstæður eins og lýst er hér að neðan.

Eftirfarandi varnaðarorð eiga við þegar notaður er fullur skammtur af Norvir. Þessi varnaðarorð geta einnig átt við þegar Norvir er notað til að auka verkun annarra lyfja.

Látið lækninn vita notir þú eitthvert lyfjanna í listanum hér fyrir neðan því gæta þarf sérstakrar varúðar.

- **Sildenafil eða tadalafil** notuð við getuleysi (ristruflunum). Verið getur að minnka þurfi skammta og/eða tíðni notkunar þessara lyfja til að forðast lágþrýsting og langvarandi stinngu. Ekki má taka Norvir með sildenafil ef þú hefur lungnaháþrýsting (sjá einnig kafla 2. **Áður en byrjað er að nota Norvir**). Látið lækninn vita ef verið er að nota tadalafil við lungnaháþrýstingi.
- **Colchicin** (við þvagsýrugigt) þar sem Norvir getur aukið blóðþéttni þess lyfs. Ekki má taka Norvir samhliða colchicini ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarkvilla (sjá einnig kaflann „**Ekki má nota Norvir**“ hér fyrir ofan).
- **Digoxin** (hjartalýf). Læknirinn getur þurft að aðlaga skammta digoxins og á að hafa eftirlit með þeim sem nota digoxin og Norvir til að koma í veg fyrir vandamál frá hjarta.

- **Getnaðarvarnarlyf** sem innihalda ethinyl estradiol þar sem Norvir getur dregið úr verkun þessara lyfja. Mælt er með notkun verju eða annarra getnaðarvarna án hormóna í staðinn. Við notkun getnaðarvarnarlyfja af þessu tagi ásamt Norvir geta komið óreglulegar blæðingar.
- **Atorvastatin eða rosuvastatin** (kólesteróllækkandi lyf) því Norvir getur hækkað styrk þessara lyfja í blóði. Ræða skal við lækni áður en byrjað er að nota eitthvert kólesteróllækkandi lyf með Norvir (sjá einnig **Ekki má nota Norvir**).
- **Sterar** (t.d. dexametason, fluticason propionat, prednisólón, triamcinolon) því Norvir getur hækkað styrk þessara lyfja í blóði sem getur valdið Cushing heilkenni (andlit verður kringluleitt) og minnkað framleiðslu hormónsins kortisól. Læknirinn gæti viljað minnka skammta eða fylgjast nánar með aukaverkunum hjá þér.
- **Trazodon** (lyf gegn þunglyndi) getur valdið aukaverkunum eins og ógleði, sundli, lágþrýstingi og yfirliði sé það notað samhliða Norvir.
- **Rifampicin og saquinavir** (lyf gegn berklum og HIV, talið í sömu röð) því alvarlegar lifraskemmdir geta orðið við samhliða notkun Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (notað við lungnaháþrýstingi) því Norvir getur aukið blóðstyrk lyfsins.

Nokkur lyf má ekki nota samhliða Norvir því áhrif þeirra geta þá aukist eða minnkað. Í einhverjum tilvikum getur verið að læknirinn þurfi að framkvæma ákveðnar prófanir, breyta skömmtum eða fylgjast reglulega með þér. Látið því lækninn vita ef önnur lyf eru notuð einnig þau sem feginn eru án lyfseðils, þar með talin nátturulyf en sérstaklega mikilvægt er að láta vita ef þú notar eftirtalin lyf:

- Amfetamín og afleiður amfetamíns.
- Sýklalyf (t.d. erytromycin og claritromycin).
- Krabbameinslyf (t.d. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristin, vinblastin).
- lyf sem eru notuð til að meðhöndla fækkun blóðflagna (t.d. fostamatínib).
- Segavarlyf (t.d. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin).
- Þunglyndislyf (t.d. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon).
- Sveppalyf (t.d. ketoconazol og itraconazol).
- Andhistaminlyf (t.d. loratadin, fexofenadin).
- Andretróveirulyf, þar með talið HIV próteasahemlar (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), bakritahemlar sem ekki eru núklósíð (delavirdin, efavirenz, nevirapin) og önnur lyf (didanosin, maraviroc, raltegravir, zidovudin).
- Lyf við berklum (bedaquilin og delamanid).
- Veirueyðandi lyf sem notuð eru til að meðhöndla langvinna lifrabólgu C veirusýkingu (HCV) hjá fullorðnum (t.d. glecaprevir/pibrentasvir og simeprevir).
- Kvíðastillandi lyf, buspiron.
- Astmalyf, teofyllin, salmeterol.
- Atovaquon, lyf til meðhöndlunar á ákveðnum tegundum lungnabólgu og malaríu.
- Buprenorphin, verkjalyf við langvarandi verkjum.
- Bupropion, lyf til að hætta reykingum.
- Lyf við flogaveiki (t.d. carbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenytoin).
- Hjartalyf (t.d. disopyramid, mexiletin og kalsíumgangalokar eins og amlodipin, diltiazem og nifedipin).
- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. ciclosporin, tacrolimus, everolimus).
- Levothyroxin (notað til meðferðar á sjúkdómum í skjaldkirtli).
- Morfín og morfínlík lyf sem eru notuð við miklum verkjum (t.d. metadón og fentanyl).
- Svefnlyf (t.d. alprazolam, zolpidem) og einnig midazolam sem gefið er með inndælingu.
- Sterk geðlyf (sefandi lyf) (t.d. haloperidol, risperidon og tioridazin).
- Colcichin, notað við þvagsýrugigt.

Sum lyf má alls ekki nota með Norvir. Þau eru talin upp framar í kafla 2, undir liðnum „**Ekki má taka Norvir**“.

Notkun Norvir með mat eða drykk

Sjá kafla 3.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð er mjög mikilvægt að leitað sé ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.

Mikið af upplýsingum liggja fyrir um notkun ritonavir (virka efnið í Norvir) á meðgöngu. Yfirleitt fengu konur ritonavir eftir fyrstu þrjá mánuði meðgöngu í litlum skömmtum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla. Norvir virtist ekki auka hlutfall fæðingargalla, samanborið við það sem almennt má gera ráð fyrir.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum sem lifa með HIV þar sem HIV-sýking getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hugsa um brjóstgjöf ættir þú að ræða það við lækinn þinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Norvir getur valdið svima. Finnir þú fyrir því skaltu ekki aka bifreið eða nota stórar vinnuvélar.

3. Hvernig nota á Norvir

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lyfið skal taka einu sinni eða tvisvar sinnum á dag á hverjum degi með mat.

Ef skammtar standa á sléttu hundraði mg (100, 200, 300, 400, 500 eða 600 mg) skal hella öllu innihaldi hvers skammtapoka yfir mjúka fæðu (eplamauk eða vanillubúðing) eða blanda saman við lítið magni af vökva (vatn, kakómjólk eða ungbarnablöndu) og taka inn allan skammtinn.

Ef skammtar eru minni en 100 mg eða ef skammtar eru á milli heils hundraðs af mg skal blanda öllu innihaldi skammtapokans saman við vökvann og skammta síðan viðeigandi rúmmáli í ml eins og lækningurinn hefur sagt fyrir um og nota við það skammtasprautuna.

Við gjöf með magaslöngu skal fylgja leiðbeiningunum í kaflanum „Hvernig tek ég réttan skammt af Norvir mixtúrdufti, dreifu eftir blöndun við vökva?“. **Notið vatn til að blanda lyfið** og fylgið leiðbeiningunum fyrir magaslönguna við gjöf lyfsins.

Ráðlagðir skammtar af Norvir eru:

- Sé Norvir notað til að auka áhrif annarra lyfja gegn HIV sýkingu er hefðbundinn skammtur fyrir fullorðna 1 eða 2 skammtapokar einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring. Nánari upplýsingar um ráðlagða skammta, þar með talið fyrir börn, er að finna í fylgiseðlum lyfja við HIV sýkingu sem Norvir er notað með.
- Ef lækningurinn ávísar fullum skammti, kann að vera að í upphafi meðferðar sé skammturinn handa fullorðnum 3 skammtapokar að morgni og 3 skammtapokar 12 klst. síðar, sem síðan er smám saman aukið á allt að 14 dögum, í fullan skammt sem er 6 skammtapokar tvisvar sinnum á sólarhring. Í upphafi er notaður minni skammtur handa börnum (2-12 ára) en hann síðan aukinn að þeim hámarksskammti sem við á miðað við líkamsþyngd.

Lækningurinn mun ákvarða skammtastærð.

Taka skal Norvir á hverjum degi til að hjálpa til við að hafa hemil á HIV sýkingunni og gildir þá einu þótt líðanin sé betri. Ef aukaverkun kemur í veg fyrir að Norvir sé notað í samræmi við fyrirmæli skal tafarlaust ræða það við lækinn. Vera má að lækinn viðhafi aukið eftirlit þann tíma sem þú ert með niðurgang.

Gæti þess að hafa alltaf nægilega mikið af Norvir við höndina þannig að það þrjóti ekki. Á ferðalögum eða við dvöl á sjúkrahúsi skal hafa það mikið Norvir með sér að það endist þar til unnt er að endurnýja birgðirnar.

Norvir mixtúruduft, dreifa hefur langvarandi eftirbragð. Það gæti hjálpað að neyta hnetusmjörs, heslihnetuviðbits með súkkulaðibragði eða sólberjasaftar strax eftir að lyfið er tekið inn til að losna við eftirbragðið úr munnum.

Blandaðu aðeins einn skammt í einu og notaðu réttan fjölda skammtapoka. Vertu viss um að taka allan skammtinn innan 2 klst. eftir að duftinu hefur verið blandað saman við fæðu eða vökva. Ekki blanda Norvir saman við neitt annað án þess að tala við lækinn eða lyfjafræðing.

Hvernig tek ég réttan skammt af Norvir mixtúrudufti, dreifu eftir blöndun við fæðu (heill skammtapoki)?

Fylgið eftirfarandi leiðbeiningum:



Mynd 1

1. skref. Áður en skammtur af Norvir er blandaður skal hafa þetta við hendina: (sjá mynd 1).

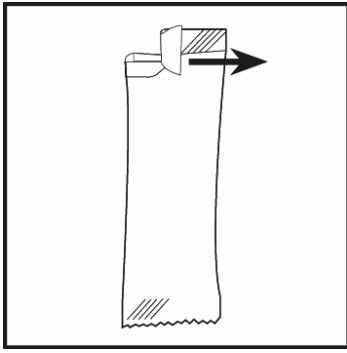
2. skref. Athugaðu hve marga skammtapoka skal nota eða hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing.

3. skref. Fyrir fyrstu notkun blöndunarbollans skal þvo hann í heitu vatni og með uppþvottalegi. Skolaðu hann og láttu standa til að þorna.



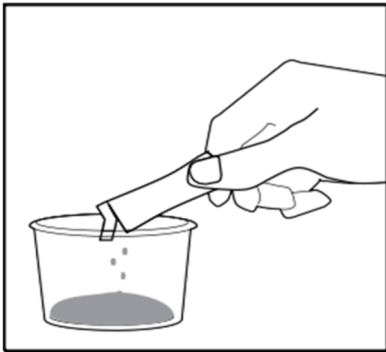
Mynd 2

4. skref. Settu lítinn skammt af mjúkri fæðu (eplamauki eða vanillubúðingi) í bollann (sjá mynd 2).



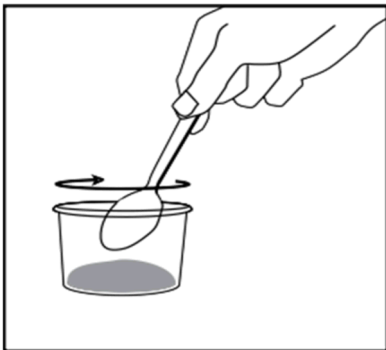
Mynd 3

5. skref. Opnaðu skammtapoka með því að rífa í hann (sjá mynd 3).



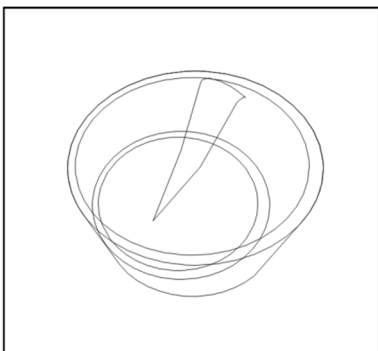
Mynd 4

6. skref. Helltu ÖLLU duftinu úr pokanum á fæðuna (sjá mynd 4).



Mynd 5

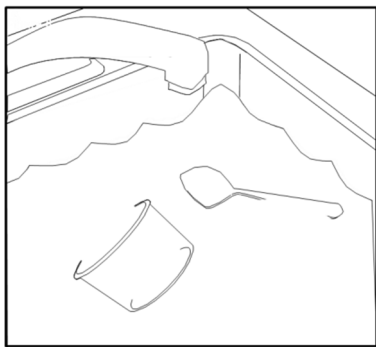
7. skref. Blandaðu vandlega (sjá mynd 5).



Mynd 6

8. skref. Gefið sjúklingnum blönduna.

9. skref. Borða verður **ALLA** blönduna (sjá mynd 6). Bætið við fleiri skeiðum af fæðu ef **leifar af dufti** verða eftir og gefið sjúklingnum. *Notist innan 2 klst.*



Mynd 7

10. skref. Setjið tóman skammtapoka í ruslið. Þvoið og þurrkið blöndunarsvæðið. Þvoið skeiðina og bollann strax með heitu vatni og uppþvottalegi (sjá mynd 7). Skolið og látið standa til að þorna.

Hvernig tek ég réttan skammt af Norvir mixtúrufti, dreifu eftir blöndun við vökva?

Fylgið eftirfarandi leiðbeiningum:

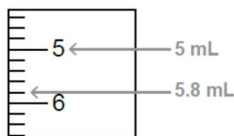
Það sem þú þarft að hafa

Áður en skammtur af Norvir er blandaður skal hafa þá hluti við hendina sem sýndir eru á mynd 1.



Vera kann að þú þurfir fleiri en 1 skammtapoka fyrir hvern skammt. Athugaðu merkimiðann á öskjunni eða hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss. Ef þú þarft fleiri en 1 skammtapoka skaltu endurtaka öll skrefin fyrir hvern skammtapoka.

Mynd 1



Notkun skammtasprautunnar

Fyrir fyrstu notkun skammtasprautunnar skal þvo hana í heitu vatni og með uppþvottalegi. Skolaðu og láttu standa til að þorna.

Lestur kvarðans

- Hver millilítri (ml) er sýndur með tölu hjá stórrí línu.
- Hver 0,2 ml er sýndur sem minni lína á milli talnanna.

Athugaðu skammtasprautuna fyrir hverja notkun

Þú þarft að nota nýja sprautu ef:

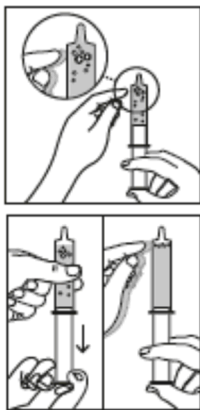
- þú getur ekki hreinsað sprautuna
- þú getur ekki lesið af kvarðanum
- þú getur ekki hreyft stimpilinn
- sprautan er skemmd eða lekur.



Mynd 2

1. skref. Fylltu skammtasprautuna

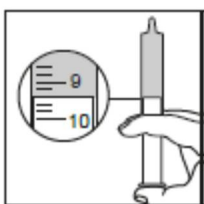
- Ýttu stimplinum alveg inn í sprautuna.
- Settu enda sprautunnar niður í vökvann.
- Dragðu stimpilinn hægt til baka að merkingunni fyrir 10 ml á sprautunni (sjá mynd 2).



Mynd 3

2. skref. Láttu loftbólur fara í enda sprautunnar

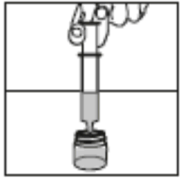
- Haltu á sprautunni þannig að endinn vísi upp.
- Sláðu létt á sprautuna með hinni hendinni. Þá munu loftbólur færast að endanum.
- Dragðu stimpilinn niður. Gættu þess að draga stimpilinn ekki alveg út.
- Sláðu aftur létt á sprautuna. Það hjálpar við að brjóta upp loftbólurnar til að vera viss um að þær séu allar við endann (sjá mynd 3).



Mynd 4

3. skref. Mældu vökvann

- Haltu sprautunni áfram þannig að endinn vísi upp.
- Ýttu stimplinum hægt upp þar til að stimpilinn er við merkinguna fyrir 9,4 ml – þetta mun fjarlægja allar loftbólur úr sprautunni (sjá mynd 4).



Mynd 5

4. skref. Tæmdu skammtasprautuna

- Ýttu stimplinum hægt til þess að tæma vökvann úr sprautunni í blöndunarbollann (sjá mynd 5).



Mynd 6

5. skref. Helltu duftinu í bollann

- Rífdðu gat á skammtapokann.
- Helltu öllu duftinu í blöndunarbollann.
- Athugaðu hvort skammtapokinn sé tómur.

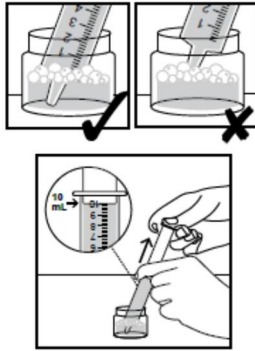
Gættu þess að ekkert duft fari út fyrir blöndunarbollann (sjá mynd 6).



Mynd 7

6. skref. Blandaðu saman duftinu og vökvannum

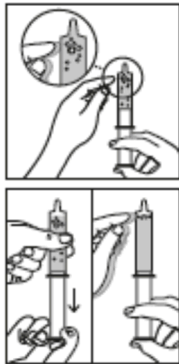
- Skrúfaðu lokið þétt á blöndunarbollann og hristu hann kröftuglega í að minnsta kosti 90 sek. þar til allir kekkir eru horfnir.
- Athugaðu hvort þú sjáir einhverja kekki af dufti. Ef enn eru kekkir skaltu halda áfram að hrista þar til þeir hafa allir horfið.
- Vökvinn gæti verið skýjaður – það er í lagi.
- Láttu vökvann standa í 10 mín. og flestar loftbólurnar munu hverfa.
- Þú gætir séð einhverjar loftbólur á yfirborði vökvans – það er í lagi (sjá mynd 7).



Mynd 8

7. skref. Fylltu skammtasprautuna

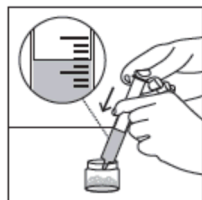
- Ýttu stimplinum alveg inn í sprautuna.
- Settu endann á sprautunni við botn blöndunarbollans.
- Dragðu stimpilinn hægt til baka að 10 ml merkingunni – reyndu að draga ekki loftbólur í sprautuna (sjá mynd 8).



Mynd 9

8. skref. Fjarlægðu loftbólur

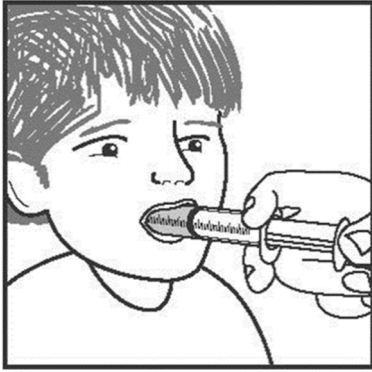
- Haltu sprautunni þannig að endinn vísi upp.
- Sláðu létt á sprautuna með hinni hendinni. Þá munu loftbólur færast að endanum.
- Dragðu stimpilinn niður. Gættu þess að draga stimpilinn ekki alveg út.
- Sláðu aftur létt á sprautuna. Það hjálpar við að brjóta upp loftbólurnar svo að þær séu allar við endann (sjá mynd 9).
- Ýttu stimplinum hægt þar til þú sérð lítið magn af vökva við enda sprautunnar.
- Ef einhverjar stórar loftbólur eru tæmdu þá vökvann úr sprautunni í blöndunarbollann og byrjaðu aftur í 7. skrefi.



Mynd 10

9. skref. Mældu skammtinn

- Athugaðu merkimiðann á öskjunni til að sjá skammtinn í ml. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.
- Til að fá réttan skammt í ml skaltu beina endanum á sprautunni í blöndunarbollann og ýta stimplinum hægt (sjá mynd 10).
- Byrjaðu aftur í 7. skrefi ef þú ýtir út of miklum vökva. Gættu þess að vökvinn fari ekki út fyrir blöndunarbollann.



Mynd 11

10. skref. Gefðu sjúklingnum lyfið

- Settu enda sprautunar við innanverða kinn sjúklingsins.
- Ýttu stimplinum hægt til að gefa allan skammtinn (sjá mynd 11).
- Gefðu sjúklingnum allan skammtinn innan við 2 klst. frá því að skammtapokinn var opnaður.

11. skref (ef með þarf)

Ef þú þarft að nota fleiri en einn skammtapoka skaltu endurtaka skrefin frá byrjun.

12. skref. Að lokum

- Settu tóma skammtapokann og allar lyfjaleifar úr blöndunarbollanum í ruslapoka.
- Taktu stimpilinn úr sprautunni.
- Þvoðu í höndunum sprautuna, stimpilinn, blöndunarbollann og lokið í heitu vatni og uppþvottalegi. Skolið með vatni og látið standa til að þorna. Ekki þvo hlutina í uppþvottavél.
- Þvoðu og þurrkaðu svæðið þar sem lyfið var blandað.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Dofi eða náladofi getur komið ef of mikið Norvir er tekið. Ef það hendir að meira er notað af Norvir en til var ætlast, skal tafarlaust hafa samband við lækinn. Ef ekki næst í lækinn skal leita til sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Norvir

Ef gleymist að taka skammt skal taka þann skammt sem gleymdist svo fljótt sem auðið er. Ef komið er nálægt næsta skammti á aðeins að taka hann. Ekki má tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist að taka.

Ef hætt er að nota Norvir

Jafnvel þótt þér líði betur má ekki hætta að nota Norvir nema í samráði við lækinn. Notkun Norvir í samræmi við ráðleggingar ætti að hafa í för með sér mestu möguleika til þess að seinka myndun ónæmis gegn lyfinu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur Norvir valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir Norvir þegar það er notað ásamt öðrum andretróveirulyfjum eru háðar hinum lyfjunum. Því er mikilvægt að lesa kaflann um aukaverkanir í fylgiseðlum hinna lyfjanna.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- verkir ofarlega eða neðarlega í maga
- uppköst
- niðurgangur (getur verið mjög mikill)
- ógleði
- andlitsroði, hitakóf
- höfuðverkur
- sundl
- verkur í koki
- hósti
- ólga í maga eða meltingartruflanir
- náladofi eða dofi í höndum, fótum eða umhverfis varir og munn
- máttleysi/þreyta
- óbragð í munni
- taugaskemmdir sem valda máttleysi og verkjum
- kláði
- útbrot
- liðverkir og bakverkir

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- ofnæmi, þar með talið útbrot (geta verið rauð, upphleypt og þeim getur fylgt kláði), alvarlegar bólgur í húð og öðrum vef
- svefnleysi
- kvíði
- kólesterólhækkun
- þríglýseríðhækkun
- þvagsýrugigt
- magablæðing
- bólga í lifur og húðin eða augnhvíturnar verða gulleitar
- aukin þvagliát
- skert nýrnastarfsemi
- krampar (flog)
- blóðflagnafækkun
- þorsti (vökvaskortur)
- óeðlilega miklar tíðablæðingar
- vindgangur
- lystarleysi
- sár í munni
- vöðvaverkir, eymsli í vöðvum eða vöðvamáttleysi
- hiti
- þyngdartap
- rannsóknastofupróf: breytingar á blóðprufum (eins og blóðefnum og blóðkornatalningu)
- rugl
- einbeitingarerfiðleikar
- yfirlið
- þokusýn
- þroti á höndum og fótum
- hár blóðþrýstingur
- lágur blóðþrýstingur og yfirliðstilfinning þegar staðið er upp

- handkuldi og fót kuldi
- þrymlabólur

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- hjartaáfall
- nýrnabilun
- sykursýki

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Alvarleg eða lífshættuleg húðútbrot þar með talið blöðrur (Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju)
- alvarlegt ofnæmi (ofnæmislost)
- hár blóðsykur

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- nýrnasteinar

Látið lækninn vita ef þú ert með ógleði, uppköst eða magaverki vegna þess að þetta geta verið einkenni um brisbólgu. Látið lækninn einnig vita ef þú finnur fyrir stífleika, verkjum eða sársauka í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfíðleikum með hreyfingar því það getur verið einkenni um beindrep. Sjá einnig kafla 2 **Áður en byrjað er að nota Norvir.**

Hjá sjúklingum með dreyrasyki A og B hefur verið greint frá auknum blæðingum þegar þetta lyf eða aðrir próteasahemlar hafa verið notaðir. Gerist þetta skal tafarlaust leita til læknis.

Greint hefur verið frá óeðlilegum niðurstöðum úr lifrarprófum, lifrabólgu og mjög sjaldan frá gulu hjá sjúklingum sem nota Norvir. Sumir þeirra voru með aðra sjúkdóma eða notuðu önnur lyf. Hjá fólki sem er með lifrarsjúkdóm eða lifrabólgu getur lifrarsjúkdómurinn versnað.

Greint hefur verið frá verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum, einkum þegar blóðfitulækkandi lyf eru notuð samtímis meðferð með andretróveirulyfjum sem samanstendur af próteasahemlum og núkleósíða hliðstæðum. Örsjaldan hafa þessir vöðvakvillar verið alvarlegir (rákvöðvalýsa). Finnir þú fyrir óútskýranlegum eða stöðugum vöðvaverkjum, eymslum, máttleysi eða krömpum í vöðvum skaltu hætta að taka lyfið og tafarlaust hafa samband við lækninn. Ef ekki næst í lækninn skal leita til sjúkrahúss.

Látið lækninn vita við fyrsta tækifæri ef vart verður við einkenni sem benda til ofnæmis eftir að taka inn Norvir eins og útbrot, ofsakláða eða öndunarörðugleika.

Ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar eða ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli, hafið þá samband við lækninn eða lyfjafræðing eða sjúkrahús ef áriðandi verður að fá læknishjálpa tafarlaust.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.** Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Norvir

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Norvir mixtúruduft, dreifu eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á skammtapokanum og á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Norvir mixtúruduft, dreifu á að geyma við lægri hita en 30°C.

Notið ekki lyfið ef duftið er ekki ljósbrúnt/fölgult eða gult.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Norvir inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ritonavir. Hver skammtapoki af Norvir inniheldur 100 mg ritonavir.
- Önnur innihaldsefni eru copovidon, sorbitan laurat, vatnsfrí kísilkvoða.

Lýsing á útliti Norvir og pakkningastærðir

Norvir mixtúruduft, dreifa er í stökum skammtapokum sem innihalda 100 mg ritonavir. 30 skammtapokum er pakkað í öskju ásamt 1 blöndunarbolla og 2 skammtasprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Norvir er einnig fáanlegt sem filmuhúðaðar töflur sem innihalda 100 mg ritonavir.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland.

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Norvir 100 mg filmuhúðaðar töflur ritonavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Norvir og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Norvir
3. Hvernig nota á Norvir
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Norvir
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Norvir og við hverju það er notað

Norvir inniheldur virka efnið ritonavir. Norvir er hemill próteasaensíms og er notað til að hafa hemil á HIV-sýkingu. Norvir er ætlað til samhliða notkunar með öðrum lyfjum við HIV sýkingu (andretroveirulyf) til að hafa hemil á HIV sýkingunni. Læknirinn ræðir við þig um samsetningu sem hentar þér.

Norvir er ætlað til notkunar fyrir börn 2ja ára eða eldri, unglinga og fullorðna sem eru sýktir af HIV, veirunni sem veldur alnæmi.

2. Áður en byrjað er að nota Norvir

Ekki má nota Norvir

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ritonaviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja:
 - Astemizol eða terfenadin (algeng ofnæmislyf - vera má að þessi lyf séu fáanleg án lyfseðils).
 - Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon eða kinidin (notuð við óreglulegum hjartslætti).
 - Dihydroergotamin eða ergotamin (notuð við mígrenihöfuðverk).
 - Ergonovin, metylergonovin (notuð til að stöðva miklar blæðingar sem geta fylgt fæðingu eða fósturláti/fóstureyðingu).
 - Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam og midazolam sem gefið er með inntöku (notuð við svefnleysi og/eða kvíða).
 - Clozapin eða pimozid (notuð við óeðlilegum hugsunum eða tilfinningum).
 - Quetiapin (notað til að meðhöndla geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegt þunglyndi).
 - lurasidon (notað við þunglyndi).
 - ranolazin (notað við langvarandi brjóstverk [hjartaöng]).
 - Petidin, piroxicam eða propoxyphen (notuð við verkjum).

- Cisaprid (notað til að slá á ákveðin magavandamál).
- Rifabutin (notað fyrirbyggjandi eða til meðferðar við ákveðnum sýkingum)*.
- Voriconazol (lyf við sveppasýkingum)*.
- Simvastatin, lovastatin (notuð til að draga úr kólesteróli í blóði).
- Neratinib (notað til meðferðar á brjóstakrabbameini).
- Lomitapid (notað til að lækka kólesteról í blóði).
- Alfuzosin (notað til meðhöndlunar á góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli).
- Fusidínsýra (notuð við bakteríusýkingum).
- Sildenafil ef þú átt við lungnasjúkdóm að stríða sem heitir lungnaháprýstingur sem veldur erfiðleikum við öndun. Sjúklingar sem ekki hafa þennan sjúkdóm mega nota sildenafil við getuleysi (rístruflunum) undir eftirliti læknis (sjá kaflann **Notkun annarra lyfja samhliða Norvir**).
- avanafil eða vardenafil (notað til að meðhöndla rístruflanir).
- Colchicin (notað við þvagsýrugigt) ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarkvilla (sjá kaflann **Notkun annarra lyfja samhliða Norvir**).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St. John's wort, *Hypericum perforatum*) vegna þess að það getur valdið því að Norvir verki ekki sem skyldi. Jónsmessurunni er oft notaður í náttúruylf sem þú getur keypt.

* Læknirinn getur ákveðið að þú takir rifabutin og/eða voriconazol með örvunarskammti (lágum skammti) af Norvir en ekki má taka fullan skammt af Norvir samhliða þessum tveimur lyfjum.

Ef eitthvert þessara lyfja er notað skal leita ráða hjá læknum um möguleika á að skipta yfir í annað lyf á meðan Norvir er notað.

Lestu einnig lyfjalistann í „Notkun annarra lyfja samhliða Norvir” ef nota á ákveðin önnur lyf sem þarf sérstakrar varúðar við.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Norvir er notað.

Mikilvægar upplýsingar

- Ef Norvir er notað samhliða öðrum andretróveirulyfjum er mikilvægt að lesa einnig vel fylgiseðilinn sem fylgir þeim lyfjum. Viðbótarupplýsingar geta verið í þeim fylgiseðlum um tilvik þar sem forðast á notkun Norvir. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um Norvir (ritonavir) eða önnur lyf sem notuð eru.
- Norvir lækna ekki HIV sýkingu eða alnæmi
- Sjúklingar sem taka Norvir geta eftir sem áður fengið sýkingar eða aðra kvilla tengda HIV sýkingu. Því er mikilvægt að þú sért undir eftirliti læknis meðan á töku Norvir stendur.

Látið lækninn vita ef eitthvert neðangreindra atriða á við um þig eða hefur áður átt við um þig.

- Ef þú ert með sögu um **lifrarsjúkdóm**.
- Sjúklingar sem eru með **lifrarbólgu B eða C** og eru í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu hvað varðar alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Þörf getur verið á reglulegum blóðrannsóknnum til að fylgjast með lifrarstarfsemi.
- Ef þú ert með **dreyrasýki**. Greint hefur verið frá auknum blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki sem nota próteasahemil. Ástæða þessa er ekki þekkt. Nauðsynlegt getur verið að gefa viðbótarskammt af storkupætti VIII til að hafa hemil á blæðingunum.
- **Ef þú ert með rístruflanir, vegna þess að lyf til að meðhöndla rístruflanir geta valdið lágþrýstingi og langvarandi stíngingu.**

- Ef þú ert með **sykursýki**. Greint hefur verið frá versnun eða myndun sykursýki hjá nokkrum sjúklingum sem nota próteasahemla.
- Ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** því lækurinn gæti þurft að skoða skammta annarra lyfja sem þú notar (eins og próteasahemla)

Látið lækurinn vita ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna:

- Viðvarandi **niðurgangur** eða viðvarandi **uppköst** vegna þess að slíkt getur dregið úr verkun lyfjanna sem þú ert að nota.
- **Ógleði, uppköst** eða **kviðverkir** því þetta geta verið einkenni brisbólgu Hjá sumum sjúklingum sem nota Norvir geta komið fram alvarleg vandamál tengd brisinu (brísbólga). Láta skal lækurinn vita eins fljótt og hægt er eigi þetta við um þig.
- **Einkenni um sýkingu** – látið lækurinn vita strax. Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) geta einkenni vegna fyrri sýkinga jafnvel þó þeir viti ekki að þeir hafi haft sýkingu komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á þessum sýkingum. Auk tækifærissýkinga, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand þar sem ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) komið fram eftir að meðferð með lyfjum við HIV sýkingu er hafin. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Komi fram einhver einkenni um sýkingu eða önnur einkenni svo sem vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færast upp líkamann, hjartsláttarónot, skjálfti eða ofvirkni, á strax að hafa samband við lækurinn til að fá nauðsynlega meðferð.
- **Stífleiki, verkir eða sársauki í liðum** (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja lækurinum frá því vegna þess að þetta getur verið einkenni um beindrep. Sumir sjúklingar sem taka mörg andretróveirulyf geta fengið þennan sjúkdóm.
- **Vöðvaverkir, eymsli í vöðvum eða vöðvamáttleysi** sérstaklega þegar andretróveirumeðferð með próteasahemli og nukleósíðhliðstæðu er notuð. Í örfáum tilvikum eru vöðvakvillar þessir alvarlegir (sjá 4. **Hugsanlegar aukaverkanir**).
- **Sundl, svimi, yfirlíð eða óeðlilegur hjartsláttur**. Hjá sumum sjúklingum sem taka Norvir geta komið fram breytingar á hjartarafriti (ECG). Segðu lækurinum frá því ef þú ert með hjartagalla eða leiðslutrufnanir.
- Ef um önnur heilsufarsleg vandamál er að ræða skaltu ræða það við lækurinn.

Börn og unglingar

Norvir er ekki ráðlagt börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Norvir

Látið lækurinn eða lyfjafraeðingur vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sum lyf má alls ekki nota samhliða Norvir. Þau eru talin upp hér framar í kafla 2, undir liðnum „Ekki má nota Norvir“. Nokkur lyf má aðeins nota við sérstakar aðstæður eins og lýst er hér að neðan.

Eftirfarandi varnaðarorð eiga við þegar notaður er fullur skammtur af Norvir. Þessi varnaðarorð geta einnig átt við þegar Norvir er notað til að auka verkun annarra lyfja.

Látið lækninn vita notir þú eitthvert lyfjanna í listanum hér fyrir neðan því gæta þarf sérstakrar varúðar.

- **Sildenafil eða tadalafil** notuð við getuleysi (ristruflunum). Verið getur að minnka þurfi skammta og/eða tíðni notkunar þessara lyfja til að forðast lágþrýsting og langvarandi stinngu. Ekki má taka Norvir með sildenafil ef þú hefur lungnaháþrýsting (sjá einnig kafla 2. **Áður en byrjað er að nota Norvir**). Látið lækninn vita ef verið er að nota tadalafil við lungnaháþrýstingi.
- **Colchicin** (við þvagsýrugigt) þar sem Norvir getur aukið blóðþéttni þess lyfs. Ekki má taka Norvir samhliða colchicini ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarkvilla (sjá einnig kaflann „**Ekki má nota Norvir**“ hér fyrir ofan).
- **Digoxin** (hjartalyf). Læknirinn getur þurft að aðlaga skammta digoxins og á að hafa eftirlit með þeim sem nota digoxin og Norvir til að koma í veg fyrir vandamál frá hjarta.
- **Getnaðarvarnarlyf** sem innihalda ethinyl estradiol þar sem Norvir getur dregið úr verkun þessara lyfja. Mælt er með notkun verju eða annarra getnaðarvarna án hormóna í staðinn. Við notkun getnaðarvarnarlyfja af þessu tagi ásamt Norvir geta komið óreglulegar blæðingar.
- **Atorvastatin eða rosuvastatin** (kólesteróllækkandi lyf) því Norvir getur hækkað styrk þessara lyfja í blóði. Ræða skal við lækni áður en byrjað er að nota eitthvert kólesteróllækkandi lyf með Norvir (sjá einnig **Ekki má nota Norvir**).
- **Sterar** (t.d. dexametason, fluticason propionat, prednisólón, triamcinolon) því Norvir getur hækkað styrk þessara lyfja í blóði sem getur valdið Cushing heilkenni (andlit verður kringluleitt) og minnkað framleiðslu hormónsins kortisól. Læknirinn gæti viljað minnka skammta eða fylgjast nánar með aukaverkunum hjá þér.
- **Trazodon** (lyf gegn þunglyndi) getur valdið aukaverkunum eins og ógleði, sundli, lágþrýstingi og yfirliði sé það notað samhliða Norvir.
- **Rifampicin og saquinavir** (lyf gegn berklum og HIV, talið í sömu röð) því alvarlegar lifraskemmdir geta orðið við samhliða notkun Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (notað við lungnaháþrýstingi) því Norvir getur aukið blóðstyrk lyfsins.

Nokkur lyf má ekki nota samhliða Norvir því áhrif þeirra geta þá aukist eða minnkað. Í einhverjum tilvikum getur verið að læknirinn þurfi að framkvæma ákveðnar prófanir, breyta skömmtum eða fylgjast reglulega með þér. Látið því lækninn vita ef önnur lyf eru notuð einnig þau sem fegnin eru án lyfseðils, þar með talin nátturulyf en sérstaklega mikilvægt er að láta vita ef þú notar eftirtalin lyf:

- Amfetamín og afleiður amfetamíns.
- Sýklalyf (t.d. erytromycin og claritromycin).
- Krabbameinslyf (t.d. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristin, vinblastin).
- lyf sem eru notuð til að meðhöndla fækkun blóðflagna (t.d. fostamatínib).
- Segavarlyf (t.d. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin).
- Þunglyndislyf (t.d. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon).
- Sveppalyf (t.d. ketoconazol og itraconazol).
- Andhistaminlyf (t.d. loratidin, fexofenadin).
- Önnur andretróveirulyf, þar með talið aðrir HIV próteasahemlar (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), bakritahemlar sem ekki eru núklósíð (delavirdin, efavirenz, nevirapin) og önnur (didanosin, maraviroc, raltegravir, zidovudin).
- Lyf við berklum (bedaquilin og delamanid)

- Veirueyðandi lyf sem notuð eru til að meðhöndla langvinna lifrabólgu C veirusýkingu (HCV) hjá fullorðnum (t.d. glecaprevir/pibrentasvir og simeprevir).
- Kvíðastillandi lyf, buspiron.
- Astmalyf, teofyllin, salmeterol.
- Atovaquon, lyf til meðhöndlunar á ákveðnum tegundum lungnabólgu og malaríu.
- Buprenorphin, verkjalyf við langvarandi verkjum.
- Bupropion, lyf til að hætta reykingum.
- Lyf við flogaveiki (t.d. carbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenytoin).
- Hjartalyf (t.d. disopyramid, mexiletin og kalsíumgangalokar eins og amlodipin, diltiazem og nifedipin).
- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. ciclosporin, tacrolimus, everolimus).
- Levothyroxin (notað til meðferðar á sjúkdómum í skjaldkirtli).
- Morfín og morfínlík lyf sem eru notuð við miklum verkjum (t.d. metadón og fentanyl).
- Svefnlyf (t.d. alprazolam, zolpidem) og einnig midazolam sem gefið er með inndælingu.
- Sterk geðlyf (sefandi lyf) (t.d. haloperidol, risperidon og tioridazin).
- Colcichin, notað við þvagsýrugigt.

Sum lyf má alls ekki nota með Norvir. Þau eru talin upp framar í kafla 2, undir liðnum „**Ekki má taka Norvir**”.

Notkun Norvir með mat eða drykk

Norvir töflur á að taka með mat.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð er mjög mikilvægt að leitað sé ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.

Mikið af upplýsingum liggja fyrir um notkun ritonavir (virka efnið í Norvir) á meðgöngu. Yfirleitt fengu konurnar ritonavir eftir fyrstu þrjá mánuði meðgöngu í litlum skömmtum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla. Norvir virtist ekki auka hlutfall fæðingargalla, samanborið við það sem almennt má gera ráð fyrir.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum sem lifa með HIV þar sem HIV-sýking getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hugsa um brjóstgjöf ættir þú að ræða það við læknum þinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Norvir getur valdið svima. Finnir þú fyrir svima skaltu ekki aka bifreiða eða nota stórar vinnuvélar.

Norvir inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Norvir

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lyfið á að taka einu sinni eða tvisvar sinnum á hverjum degi með mat.

Mikilvægt er að Norvir töflur séu gleypar heilar og ekki má tyggja, brjóta eða mylja þær

Ráðlagðir skammtar af Norvir eru:

- Sé Norvir notað til að auka áhrif annarra lyfja gegn HIV sýkingu er hefðbundinn skammtur fyrir fullorðna 1 til 2 töflur einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring. Nánari upplýsingar um ráðlagða skammta, þar með talið fyrir börn, er að finna í fylgiseðlum lyfja við HIV sýkingu sem Norvir er notað með.
- Ef lækurinn ávísar fullum skammti, kann að vera að í upphafi meðferðar sé skammturinn 3 töflur að morgni og 3 töflur 12 klst. síðar, sem síðan er smám saman aukið á allt að 14 dögum, í fullan skammt sem er 6 töflur tvisvar sinnum á sólarhring (samtals 1.200 mg á sólarhring). Í upphafi er notaður minni skammtur handa börnum (2-12 ára) en hann síðan aukinn að þeim hámarksskammti sem við á miðað við líkamsþyngd.

Læknirinn mun ákvarða skammtastærð.

Norvir á að taka á hverjum degi til að hjálpa til við að hafa hemil á HIV sýkingunni og gildir þá einu þótt líðanin sé betri. Ef aukaverkun kemur í veg fyrir að Norvir sé notað í samræmi við fyrirmæli skal tafarlaust ræða það við lækinn. Vera má að læknirinn viðhafi aukið eftirlit þann tíma sem þú ert með niðurgang.

Gætið þess að hafa alltaf nægilega mikið af Norvir við höndina þannig að það þrjóti ekki. Á ferðalögum eða við dvöl á sjúkrahúsi skal hafa það mikið Norvir með sér að það endist þar til unnt er að endurnýja birgðirnar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Dofi eða náladofi getur komið ef of mikið Norvir er tekið. Ef það hendur að meira er notað af Norvir en til var ætlast, skal tafarlaust hafa samband við lækinn. Ef ekki næst í lækinn skal leita til sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Norvir

Ef gleymist að taka skammt skal taka þann skammt sem gleymdist svo fljótt sem auðið er. Ef komið er nálægt næsta skammti á aðeins að taka hann. Ekki má tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist að taka.

Ef hætt er að nota Norvir

Jafnvel þótt þér líði betur má ekki hætta að nota Norvir nema í samráði við lækinn. Notkun Norvir í samræmi við ráðleggingar ætti að hafa í för með sér mestu möguleika til þess að seinka myndun ónæmis gegn lyfinu

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur Norvir valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir Norvir þegar það er notað ásamt öðrum andretróveirulyfjum eru háðar hinum lyfjunum. Því er mikilvægt að lesa kaflann um aukaverkanir í fylgiseðlum hinna lyfjanna.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- verkir ofarlega eða neðarlega í maga
- uppköst
- niðurgangur (getur verið mjög mikill)
- náladofi eða dofi í höndum, fótum eða umhverfis varir og munn
- máttleysi/þreyta

- ógleði
- andlitsroði, hitakóf
- höfuðverkur
- sundl
- verkur í koki
- hósti
- ólga í maga eða meltingartruflanir
- óbragð í munni
- taugaskemmdir sem valda máttleysi og verkjum
- kláði
- útbrot
- liðverkir og bakverkir

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- ofnæmi, þar með talið útbrot (geta verið rauð, upphleypt og þeim getur fylgt kláði), alvarlegar bólgur í húð og öðrum vef
- svefnleysi
- kvíði
- kólesterólhækkun
- þríglýseríðhækkun
- þvagsýrugigt
- magablæðing
- bólga í lifur og húðin eða augnhvíturnar verða gulleitar
- aukin þvaglát
- skert nýrnastarfsemi
- krampar (flog)
- blóðflagnafækkun
- þorsti (vökvaskortur)
- óeðlilega miklar tíðablæðingar
- vindgangur
- lystarleysi
- sár í munni
- vöðvaverkir, eymsli í vöðvum eða vöðvamáttleysi
- hiti
- þyngdartap
- rannsóknastofupróf: breytingar á blóðprufum (eins og blóðefnum og blóðkornatalningu)
- rugl
- einbeitingarerfiðleikar
- yfirlið
- þokusýn
- þroti á höndum og fótum
- hár blóðþrýstingur
- lágur blóðþrýstingur og yfirliðstilfinning þegar staðið er upp
- handkuldi og fót kuldi
- þrymlabólur

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- hjartaáfall
- sykursýki
- nýrnabilun

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Alvarleg eða lífshættuleg húðútbrot þar með talið blöðrur (Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju)
- alvarlegt ofnæmi (ofnæmislost)
- hár blóðsykur

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- nýrnasteinar

Látið lækninn vita ef þú ert með ógleði, uppköst eða magaverki vegna þess að þetta geta verið einkenni um brisbólgu. Látið lækninn einnig vita ef þú finnur fyrir stífleika, verkjum eða sársauka í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikum með hreyfingar því það getur verið einkenni um beindrep. Sjá einnig kafla 2 **Áður en byrjað er að nota Norvir**

Hjá sjúklingum með dreyrasyki A og B hefur verið greint frá auknum blæðingum þegar þetta lyf eða aðrir próteasahemlar hafa verið notaðir. Gerist þetta skal tafarlaust leita til læknis.

Greint hefur verið frá óeðlilegum niðurstöðum úr lifrarprófum, lifrabólgu og mjög sjaldan frá gulu hjá sjúklingum sem nota Norvir. Sumir þeirra voru með aðra sjúkdóma eða notuðu önnur lyf. Hjá fólki sem er með lifrarsjúkdóm eða lifrabólgu getur lifrarsjúkdómurinn versnað.

Greint hefur verið frá verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum, einkum þegar blóðfitulækkandi lyf eru notuð samtímis meðferð með andretróveirulyfjum sem samanstendur af próteasahemlum og núkleósíða hliðstæðum. Örsjaldan hafa þessir vöðvakvillar verið alvarlegir (rákvöðvalýsa). Finnir þú fyrir óútskýranlegum eða stöðugum vöðvaverkjum, eymslum, máttleysi eða krömpum í vöðvum skaltu hætta að taka lyfið og tafarlaust hafa samband við lækinn. Ef ekki næst í lækinn skal leita til sjúkrahúss.

Látið lækinn vita við fyrsta tækifæri ef vart verður við einkenni sem benda til ofnæmis eftir að taka inn Norvir eins og útbrot, ofsakláða eða öndunarörðugleika.

Ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar eða ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli, hafið þá samband við lækinn eða lyfjafræðing eða sjúkrahús ef áriðandi verður að fá læknishjálp tafarlaust.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Norvir

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Norvir eftir fyrningardagsetningu sem er á merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við mislitun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Norvir inniheldur

- Virka efnið er ritonavir. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg ritonavir.
- Önnur innihaldsefni töflunnar eru: copovidon, sorbitanlaurat, kalsíum hydrogenfosfat vatnsfrítt, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsteryl fumarat.
- Filmuhúð töflunnar er samsett úr: hýprómellósa, títantvíoxíði, macrogol, hýdroxýprópýl sellulósa, talkúmi, vatnsfrírri kísilkvoðu, polysorbat 80.

Lýsing á útliti Norvir og pakkningastærðir

Norvir filmuhúðaðar töflur eru hvítar, auðkenndar með „NK“ á einni hlið.

Norvir töflur eru fáanlegar í þremur pakkningastærðum:

- 1 glas með 30 töflum.
- 1 glas með 60 töflum.
- Fjölpakkningar sem innihalda 3 glös sem hvert inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur (90 töflur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Norvir er einnig fáanlegt sem mixtúruduft, dreifa sem inniheldur 100 mg ritonavir.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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 Biofarmaceutvska 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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://serlyfjaskra.is>