BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir 100 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet met poeder voor suspensie voor oraal gebruik bevat 100 mg ritonavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik.

Beige/lichtgele tot gele poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ritonavir is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van hiv-1 geïnfecteerde patiënten (volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ritonavir moet worden toegediend door artsen die ervaren zijn in de behandeling van hiv-infectie.

<u>Dosering</u>

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker.

Wanneer ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker met andere proteaseremmers moet de Samenvatting van de Productkenmerken van de betreffende proteaseremmer worden geraadpleegd. De volgende hiv-1 proteaseremmers zijn goedgekeurd voor gebruik met ritonavir als farmacokinetische versterker in de aangegeven doseringen.

Gebruik bij volwassenen
Amprenavir 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags
Atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags
Lopinavir in coformulering met ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg of 800 mg/200 mg
Saquinavir 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags bij ART-ervaren patiënten. Start bij ART-naïeve patiënten de behandeling met saquinavir 500 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen, daarna saquinavir 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags.
Tipranavir 500 mg tweemaal daags met ritonavir 200 mg tweemaal daags (tipranavir met ritonavir dient niet te worden gebruikt bij behandelings-naïeve patiënten).
Darunavir 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags bij antiretrovirale behandeling (ART)-ervaren patiënten. Darunavir 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags kan gebruikt worden bij sommige ART-ervaren patiënten. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor meer informatie over eenmaal daagse dosering bij ART-ervaren patiënten.
Darunavir 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags bij ART-naïeve patiënten.

Kinderen en adolescenten
Ritonavir wordt aanbevolen voor kinderen van twee jaar en ouder. Zie voor verdere dosisaanbevelingen de productinformatie van andere proteaseremmers die goedgekeurd zijn voor gelijktijdige toediening met ritonavir.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen
Omdat ritonavir primair wordt gemetaboliseerd door de lever kan ritonavir geschikt zijn voor voorzichtig gebruik als farmacokinetische versterker bij patiënten met nierinsufficiëntie afhankelijk van de specifieke proteaseremmer waarmee het gelijktijdig wordt toegediend. Omdat echter de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, wordt de afname van de totale lichaamsklaring niet verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Zie voor specifieke doseringsinformatie bij patiënten met een nierfunctiestoornis de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Leverfunctiestoornissen
Ritonavir moet niet worden gegeven als farmacokinetische versterker aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte (zie rubriek 4.3). In afwezigheid van farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met stabiele ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh Grade C) zonder decompensatie is voorzichtigheid geboden als ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker, omdat verhoogde spiegels van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer kunnen optreden. Specifieke aanbevelingen voor gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn afhankelijk van de proteaseremmer waarmee het gelijktijdig wordt toegediend. De Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer moet worden bestudeerd op specifieke doseringsinformatie in deze patiëntenpopulatie.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel

Volwassenen
De aanbevolen dosering van Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik is tweemaal daags 600 mg (zes sachets). De poeder moet oraal en met voedsel worden ingenomen.

Het geleidelijk verhogen van de dosis ritonavir gedurende het begin van de therapie kan helpen om de tolerantie te verbeteren.
De behandeling dient te worden gestart met 300 mg (drie sachets) tweemaal daags voor een periode van 3 dagen en verhoogd te worden met stappen van 100 mg (één sachet) tot 600 mg tweemaal daags binnen een periode van hoogstens 14 dagen. Patiënten dienen niet langer dan 3 dagen tweemaal daags 300 mg te krijgen.

Zie de rubriek “Wijze van toediening” hieronder en rubriek 6.6 voor meer informatie over de bereiding van de doseringen.

Kinderen en adolescenten (2 jaar en ouder)
De aanbevolen dosering van Norvir poeder voor suspensie bij kinderen is 350 mg/m² tweemaal daags oraal en dient niet meer te bedragen dan 600 mg tweemaal daags. Norvir dient te worden gestart met 250 mg/m² en te worden verhoogd met intervallen van 2 tot 3 dagen met 50 mg/m² tweemaal daags.

Doseringsrichtlijnen voor Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik voor kinderen

(bereid als 100 mg/10 ml)*†

Lichaamsopper-vlakte* (m²)	Tweemaaldaagse dosis 250 mg/m²	Tweemaaldaagse dosis 300 mg/m²	Tweemaaldaagse dosis 350 mg/m²
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)

* Indien de poeder wordt gemengd met 9,4 ml vloeistof, is de concentratie van de suspensie 10 mg/ml.

†In sommige gevallen zijn de volumes en/of doseringen aangepast om de aanbevolen uiteindelijke dosis en doseerhoeveelheid te kunnen garanderen.

Het lichaamsoppervlak kan worden berekend aan de hand van de volgende formule: BSA (m^2) = √(lengte (cm) X gewicht (kg) / 3600)

Om het volume (in ml) te berekenen dat toegediend moet worden voor lichaamsoppervlakken die niet in bovenstaande tabel zijn opgenomen, moet het lichaamsoppervlak vermenigvuldigd worden met een factor: 25 voor een dosis van 250 mg/m²; 30 voor een dosis van 300 mg/m² en 35 voor 350 mg/m².

Zie de rubriek 'Wijze van toediening' hieronder en rubriek 6.6 voor meer informatie over de bereiding van de doseringen.

Speciale populaties

Ouderen
Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat er geen doseringsaanpassing nodig is voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen
Momenteel zijn er geen specifieke gegevens over deze patiëntenpopulatie en daarom kunnen er geen specifieke doseringen aanbevolen worden. De renale klaring van ritonavir is te verwaarlozen; daarom wordt een afname van de totale lichaamsklaring niet verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Omdat ritonavir zich sterk bindt aan eiwitten, is het niet te verwachten dat het in belangrijke mate verwijderd zal worden door hemodialyse of peritoneale dialyse.

Leverfunctiestoornissen
Ritonavir wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en verwijderd.
Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat er geen aanpassing van de dosering nodig is bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).
Ritonavir mag niet aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie gegeven worden (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Norvir bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.
De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening:
Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik wordt oraal toegediend. De poeder kan over zacht voedsel (appelmoes of vanillevla) worden geschonken of worden vermengd met een vloeistof (water, chocolademelk of flesvoeding). Voor meer informatie over de bereiding en toediening van de Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik, zie rubriek 6.6. Het vermengen van de poeder met andere stoffen dan de stoffen in de aanbevelingen valt onder de verantwoordelijkheid van de zorgverlener of de gebruiker.

Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik dient met voedsel te worden ingenomen. De bittere nasmaak van Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik kan verminderd worden door direct na de toediening pindakaas, hazelnootchocopasta of zwartebessensiroop te gebruiken.

De voorgeschreven dosis Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik kan worden toegediend via een sonde na vermenging met water zoals omschreven in rubriek 6.6. Volg de instructies voor de sonde om het geneesmiddel toe te dienen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Als ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker van andere proteaseremmers moet u de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer raadplegen voor contra-indicaties.

Ritonavir dient niet te worden gegeven als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte.

Uit *in vitro* en *in vivo* onderzoek is gebleken dat ritonavir een krachtige remmer is van biotransformaties die tot stand komen via CYP3A en CYP2D6. De volgende geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd bij gebruik met ritonavir en tenzij anders aangegeven is de contra-indicatie gebaseerd op de mogelijkheid van ritonavir om het metabolisme van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te remmen, wat leidt tot een verhoogde blootstelling aan het gelijktijdig toegediende geneesmiddel en een risico op klinisch significante bijwerkingen.

Het enzym-modulerend effect van ritonavir kan dosisafhankelijk zijn. Voor sommige producten kunnen de contra-indicaties relevanter zijn als ritonavir gebruikt wordt als antiretroviraal middel dan wanneer ritonavir gebruikt wordt als een farmacokinetische versterker (bijv. rifabutine en voriconazol):

Geneesmiddelklasse	**Geneesmiddelen in de klasse**	**Rationale**
Spiegels gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verhoogd of verlaagd		
α_1-Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosine	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine die kunnen leiden tot ernstige hypotensie (zie rubriek 4.5).
Analgetica	Pethidine, propoxyfeen	Verhoogde plasmaconcentraties van norpethidine en propoxyfeen. Daarbij is sprake van een verhoogd risico van ernstige ademhalingsdepressie of hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
Anti-angineus	Ranolazine	Verhoogde plasmaconcentraties van ranolazine wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
Oncolytica	Neratinib	Verhoogde plasmaconcentraties van neratinib wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties, inclusief hepatotoxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.5).

	Venetoclax	Verhoogde plasmaconcentraties van venetoclax. Verhoogd risico op tumorlysissyndroom bij de startdosering en tijdens de titratiefase (zie rubriek 4.5).
Anti-aritmica	Amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine	Verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van aritmieën of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
Antibiotica	Fusidinezuur	Verhoogde plasmaconcentraties van fusidinezuur en ritonavir.
Antimycotica	Voriconazol	Gelijktijdig gebruik van ritonavir (400 mg tweemaal daags en meer) en voriconazol is gecontra-indiceerd als gevolg van een vermindering van de voriconazolplasmaconcentraties en een mogelijk verlies van effect (zie rubriek 4.5)
Anti-jicht	Colchicine	Kans op ernstige en/of levensbedreigende reacties bij patiënten met een nier- en/of leverstoornis (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Antihistaminica	Astemizol, terfenadine	Verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige aritmieën als gevolg van het gebruik van deze middelen.
Antimycobacteriële middelen	Rifabutine	Gelijktijdig gebruik van ritonavir (500 mg tweemaal daags) gedoseerd als een antiretroviraal middel en rifabutine als gevolg van een toename van de rifabutine serumconcentraties en van het risico van bijwerkingen waaronder uveïtis (zie rubriek 4.4). De aanbevelingen betreffende het gebruik van ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker met rifabutine worden genoemd in rubriek 4.5
Antipsychotica/ Neuroleptica	Lurasidon	Verhoogde plasmaconcentraties van lurasidon wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Clozapine, pimozide	Verhoogde plasmaconcentraties van clozapine en pimozide. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
	Quetiapine	Verhoogde plasmaconcentraties van quetiapine, welke kunnen leiden tot coma. Gelijktijdige toediening met quetiapine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Ergotderivaten	Dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten, leidend tot acute ergottoxiciteit, waaronder vasospasme en ischemie.
GI-motiliteitagens	Cisapride	Verhoogde plasmaconcentraties van cisapride. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige aritmieën als gevolg van het gebruik van dit middel.
Lipide-modificerende middelen		
HMG Co-A Reductaseremmers	Lovastatine, simvastatine	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine en simvastatine; daarbij is sprake van verhoging van het risico van myopathie, waaronder rabdomyolyse (zie rubriek 4.5).
Microsomale transferproteïne (MTP)-remmer	Lomitapide	Verhoogde plasmaconcentraties van lomitapide (zie rubriek 4.5).
PDE5-remmer	Avanafil	Verhoogde plasmaconcentraties van avanafil (zie rubriek 4.4 en 4.5).
	Sildenafil	Alleen gecontra-indiceerd bij gebruik voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Verhoogde plasmaconcentraties van sildenafil. Daardoor wordt de kans op met sildenafil samenhangende bijwerkingen (waaronder hypotensie en syncope) verhoogd. Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor gelijktijdige toediening van sildenafil bij patiënten met erectiele disfunctie.
	Vardenafil	Verhoogde plasmaconcentraties van vardenafil (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Sedativa/hypnotica	Clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal midazolam en triazolam	Verhoogde plasmaconcentraties van clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal midazolam en triazolam. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van extreme sedatie en ademhalingsdepressie als gevolg van het gebruik van deze middelen. (Voor waarschuwing met betrekking tot parenterale toediening van midazolam, zie rubriek 4.5).
Ritonavir geneesmiddelspiegel verlaagd		
Kruidenpreparaat	sint-janskruid	Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum)* bevatten, als gevolg van het risico van verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van ritonavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ritonavir is geen geneesmiddel voor hiv-1 infectie of aids. Patiënten die ritonavir of een andere antiretrovirale behandeling krijgen kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-1 infectie blijven ontwikkelen.

Als ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker met andere proteaseremmers moeten de volledige details inzake de waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen die relevant zijn voor die specifieke proteaseremmer worden overwogen en daarom moet de Samenvatting van de

productkenmerken voor die specifieke proteaseremmer worden geraadpleegd.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker

Patiënten met chronische diarree of slechte opname
Extra controle wordt aanbevolen als diarree optreedt. De relatief hoge frequentie van diarree tijdens de behandeling met ritonavir kan de absorptie en de werkzaamheid van ritonavir of andere gebruikte geneesmiddelen in gevaar brengen (door afname van de compliance). Ernstig aanhoudend braken en/of diarree geassocieerd met ritonavirgebruik zou ook de nierfunctie in gevaar kunnen brengen. Het is aan te raden om de nierfunctie te monitoren bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Hemofilie
Melding is gemaakt van een toename van bloedingen, met inbegrip van spontane hematomen in de huid en hemartrosen, bij patiënten met hemofilie type A en B die behandeld worden met proteaseremmers. Aan een aantal patiënten werd meer Factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of opnieuw ingezet als de behandeling was onderbroken. Een causaal verband wordt vermoed, hoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Patiënten met hemofilie moeten daarom op de hoogte worden gesteld van een mogelijke toename van bloedingen.

Gewicht en metabole parameters
Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Pancreatitis
Pancreatitis moet overwogen worden wanneer klinische verschijnselen (misselijkheid, overgeven, buikpijn) of abnormale labwaarden (zoals verhoogde serumlipase- of amylasewaarden) zich voordoen die op pancreatitis kunnen duiden. Patiënten waarbij zich deze symptomen voordoen, dienen onderzocht te worden en de behandeling met Norvir dient te worden beëindigd wanneer de diagnose pancreatitis wordt gesteld (zie rubriek 4.8).

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jiroveci* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) zijn gerapporteerd bij het ontstaan van immuunreconstitutie. De gerapporteerde latentietijd is echter meer variabel en de ziekten kunnen zich vele maanden na initiatie van de behandeling voordoen.

Leverziekte
Ritonavir moet niet worden gegeven aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte (zie rubriek 4.2). Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld zijn met een antiretrovirale combinatietherapie lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen van de leverfunctie. Bij gelijktijdig toedienen van antiretrovirale therapie voor hepatitis B of C, verwijzen we u naar de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een eerder bestaande leverfunctiestoornis waaronder actieve chronische hepatitis hebben een verhoogd aantal leverfunctieafwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten onder toezicht gehouden worden volgens de normale praktijk. Als er bewijs is van verslechtering van de leverziekte bij zulke patiënten, moet onderbreking of beëindiging van de behandeling worden overwogen.

Nierziekte
Omdat de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, wordt geen daling van de totale lichaamsklaring verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.2).

Bij klinische toepassingen met gebruik van tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF) is nierfalen, verslechtering van de nierfunctie, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder het syndroom van Fanconi) gemeld (zie rubriek 4.8).

Medicatiefout
Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het nauwkeurig berekenen van de dosis Norvir, transcriptie van de medicatiebestelling, afleverinformatie en doseringsinstructies om het risico op medicatiefouten en onderdosering te beperken. Dit is met name belangrijk bij kleuters en jonge kinderen.

Osteonecrose
Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Verlenging van het PR-interval
Van ritonavir is bekend dat het bij sommige gezonde volwassenen een bescheiden asymptomatische verlenging van het PR interval veroorzaakt. Bij patiënten die ritonavir kregen zijn zeldzame meldingen gemaakt van tweede- of derdegraads atrioventriculair blok bij patiënten met onderliggende structurele hartproblemen en reeds bestaande geleidingssysteemafwijkingen en bij patiënten die geneesmiddelen kregen waarvan bekend is dat zij het PR interval verlengen (zoals verapamil of atazanavir). Norvir dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten (zie rubriek 5.1).

Interacties met andere geneesmiddelen

Ritonavir gedoseerd als een antiretroviraal middel

De volgende waarschuwingen en voorzorgen moeten in acht worden genomen wanneer ritonavir als antiretroviraal middel wordt gebruikt. Wanneer ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker op het 100 mg en 200 mg niveau kan niet worden aangenomen dat de volgende waarschuwingen en voorzorgen ook van toepassing zullen zijn. Wanneer ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker, moeten de volledige gegevens inzake de waarschuwingen en voorzorgen die relevant zijn voor die specifieke proteaseremmer worden overwogen en daarom moet de samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.4, voor die specifieke proteaseremmer worden geraadpleegd om te bepalen of de onderstaande informatie van toepassing is.

PDE5-remmers
Speciale voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het voorschrijven van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van erectiele disfunctie aan patiënten die ritonavir gebruiken. Gelijktijdige toediening van ritonavir met deze geneesmiddelen zal naar verwachting hun concentraties aanzienlijk verhogen en kan leiden tot met het gebruik samenhangende bijwerkingen zoals hypotensie en langdurige erectie (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van avanafil of vardenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van sildenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA-reductaseremmers
De HMG-CoA-reductaseremmers simvastatine en lovastatine zijn in hoge mate afhankelijk van CYP3A voor het metabolisme en daarom wordt gelijktijdig gebruik van ritonavir met simvastatine of lovastatine niet aanbevolen als gevolg van een verhoogd risico op myopathie waaronder rabdomyolyse. Voorzichtigheid is ook geboden en dosisverlaging moet worden overwogen als ritonavir gelijktijdig wordt gebruikt met atorvastatine, dat in mindere mate wordt gemetaboliseerd door CYP3A. Hoewel rosuvastatine-eliminatie niet afhankelijk is van CYP3A, is een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik met ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het resultaat zijn van remming van een transportereiwit. Bij gebruik met ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als een antiretroviraal middel, dient de laagste dosis van atorvastatine of rosuvastatine te worden gegeven. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A en interacties met ritonavir worden niet verwacht. Indien behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer geïndiceerd is, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Colchicine
Levensbedreigende en dodelijke geneesmiddelinteracties zijn gemeld bij patiënten die behandeld waren met colchicine en sterke CYP3A-remmers zoals ritonavir (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Digoxine
Speciale voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het voorschrijven van ritonavir aan patiënten die digoxine gebruiken omdat verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van ritonavir met digoxine de digoxinespiegels verhoogt. De verhoogde digoxinespiegels kunnen in de loop van de tijd dalen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die reeds digoxine gebruiken wanneer met het gebruik van ritonavir wordt begonnen moet de dosis digoxine worden verminderd tot de helft van de normale dosering van de patiënt en moet de patiënt nauwgezetter gevolgd worden dan gebruikelijk gedurende een aantal weken na het initiëren van de gelijktijdige toediening van ritonavir en digoxine.

Bij patiënten die reeds ritonavir gebruiken wanneer met het gebruik van digoxine wordt begonnen, moet met de digoxine geleidelijker worden gestart dan gebruikelijk. De digoxinespiegels moeten intensiever worden gemonitord dan gebruikelijk gedurende deze periode, waarbij doseringsaanpassingen worden gedaan als dat nodig is, op basis van klinische en elektrocardiografische bevindingen en bevindingen inzake de digoxinespiegel.

Ethinylestradiol
Barrière of niet-hormonale anticonceptiemethoden moeten worden overwogen bij het toedienen van ritonavir in therapeutische of lage doseringen omdat het waarschijnlijk is dat ritonavir het effect vermindert en het uteriene bloedingsprofiel verandert wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met estradiolbevattende anticonceptiva.

Glucocorticoïden
Gelijktijdig gebruik van ritonavir en fluticason of andere glucocorticoïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 wordt niet aanbevolen tenzij het potentiële profijt van de behandeling opweegt tegen het risico van de effecten van systemische corticosteroïden, waaronder het syndroom van Cushing en adrenale suppressie (zie rubriek 4.5).

Trazodon
Specifieke voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het voorschrijven van ritonavir aan patiënten die trazodon gebruiken. Trazodon is een CYP3A4-substraat en gelijktijdige toediening van ritonavir zal naar verwachting de trazodonspiegels verhogen. De bijwerkingen misselijkheid, duizeligheid, hypotensie en syncope zijn waargenomen bij enkele dosis interactie-onderzoek onder gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.5).

Rivaroxaban
Het wordt niet aanbevolen ritonavir te gebruiken bij patiënten die behandeld worden met rivaroxaban, omdat dit het risico op bloeding kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Riociguat
Gelijktijdig gebruik van ritonavir wordt niet aanbevolen als gevolg van een potentiële toename in riociguatblootstelling (zie rubriek 4.5).

Vorapaxar
Gelijktijdig gebruik van ritonavir wordt niet aanbevolen als gevolg van een potentiële toename in vorapaxarblootstelling (zie rubriek 4.5).

Bedaquiline
Sterke CYP3A4-remmers zoals proteaseremmers kunnen de blootstelling aan bedaquiline verhogen waardoor het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen mogelijk kan toenemen. Om die reden dient de combinatie van bedaquiline met ritonavir vermeden te worden. Als het voordeel echter opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.5 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).

Delamanid
Co-administratie van delamanid met een sterke CYP3A-remmer (ritonavir) kan de blootstelling aan de delamanid metaboliet, welke geassocieerd wordt met QTc-verlenging, verhogen. Als co-administratie van delamanid met lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt daarom zeer regelmatige ECG-monitoring aanbevolen gedurende de volledige behandelperiode met delamanid (zie rubriek 4.5 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker
De interactieprofielen van hiv-proteaseremmers, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, zijn afhankelijk van de specifieke gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Zie voor een beschrijving van de mechanismen en potentiële mechanismen die bijdragen aan het interactieprofiel van de proteaseremmers rubriek 4.5. Bestudeer ook de Samenvatting van de Productkenmerken voor de specifieke versterkte proteaseremmer.

Saquinavir
Doses ritonavir die hoger zijn dan 100 mg tweemaal daags mogen niet worden gebruikt. Hogere doses ritonavir blijken geassocieerd te zijn met een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Gelijktijdige toediening van saquinavir en ritonavir heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, voornamelijk diabetische ketoacidose en leveraandoeningen, met name bij patiënten met een reeds bestaande leverziekte.

Saquinavir/ritonavir dient niet in combinatie met rifampicine te worden gegeven, vanwege het risico van ernstige levertoxiciteit (zich openbarend als verhoogde levertransaminases) wanneer de drie geneesmiddelen samen worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Tipranavir
Gelijktijdige toediening met 200 mg ritonavir is geassocieerd met meldingen van klinische hepatitis en leverdecompensatie, waaronder een aantal sterfgevallen. Extra oplettendheid is geboden bij patiënten met chronische hepatitis B of hepatitis C co-infectie, omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op hepatotoxiciteit.

Doseringen ritonavir die lager zijn dan tweemaal daags 200 mg moeten niet worden gebruikt, omdat deze het werkzaamheidsprofiel van de combinatie zouden kunnen veranderen.

Fosamprenavir
Gelijktijdige toediening van fosamprenavir met ritonavir bij doseringen hoger dan tweemaal daags 100 mg is niet klinisch beoordeeld. Het gebruik van hogere doseringen tweemaal daags ritonavir kan het veiligheidsprofiel van de combinatie veranderen en wordt daarom niet aanbevolen.

Atazanavir
Gelijktijdige toediening van atazanavir met ritonavir bij doseringen hoger dan eenmaal daags 100 mg is niet klinisch beoordeeld. Het gebruik van hogere doseringen ritonavir zou het veiligheidsprofiel van atazanavir kunnen veranderen (cardiale effecten, hyperbilirubinemie) en wordt daarom niet aanbevolen. Alleen als atazanavir met ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz, kan een dosisverhoging van ritonavir naar 200 mg eenmaal daags worden overwogen. In dit geval wordt nauwkeurig toezicht dringend aanbevolen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van atazanavir voor verdere informatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel

Ritonavir heeft een hoge affiniteit voor verscheidene isovormen van cytochroom P450 (CYP) en remt mogelijk oxidatie met de volgende rangorde: CYP3A4>CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van ritonavir en geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van het andere geneesmiddel, wat het therapeutisch effect en de bijwerkingen van dit geneesmiddel zou kunnen versterken of verlengen. Voor bepaalde geneesmiddelen (bijv. alprazolam) kunnen de remmende effecten van ritonavir op CYP3A4 in de loop van de tijd afnemen. Ritonavir heeft ook een hoge affiniteit voor P-glycoproteïne en kan deze transporter remmen. Het remmend effect van ritonavir (met of zonder andere proteaseremmers) op de P-gp-activiteit kan in de loop van de tijd afnemen (bijv. digoxine en fexofenadine – zie onderstaande tabel “De effecten van ritonavir op niet-antiretrovirale geneesmiddelen”). Ritonavir kan de glucoronidatie en oxidatie door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 induceren, waardoor de biotransformatie van sommige geneesmiddelen die door deze pathways worden gemetaboliseerd wordt verhoogd, wat weer kan resulteren in een verminderde systemische blootstelling aan zulke geneesmiddelen, wat het therapeutisch effect kan verminderen of verkorten.

Belangrijke informatie inzake geneesmiddelinteracties wanneer ritonavir gebruikt wordt als een farmacokinetische versterker is ook opgenomen in de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Geneesmiddelen die de ritonavirconcentraties beïnvloeden

Door gelijktijdig gebruik met kruidenpreparaten die sint-janskruid *(Hypericum perforatum)* bevatten, kan de serumconcentratie van ritonavir afnemen. Dit wordt veroorzaakt door inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen door het sint-janskruid. Kruidenpreparaten met sint-janskruid mogen daarom niet met ritonavir worden gecombineerd.
Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, moet het gebruik van sint-janskruid worden gestaakt en de virusconcentratie zo mogelijk worden gecontroleerd.
Bij beëindiging van sint-janskruid kan de ritonavirspiegel stijgen. Mogelijk moet de dosis ritonavir worden aangepast. Het inducerende effect van sint-janskruid kan tot ten minste 2 weken na beëindiging ervan aanhouden (zie rubriek 4.3).

De serumconcentraties van ritonavir kunnen beïnvloed worden door bepaalde gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (bijv. delavirdine, efavirenz, fenytoïne en rifampicine). Deze interacties worden aangegeven in de onderstaande geneesmiddelinteractietabellen.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van ritonavir

Interacties tussen ritonavir en proteaseremmers, antiretrovirale middelen anders dan proteaseremmers en andere niet-antiretrovirale geneesmiddelen zijn aangegeven in de onderstaande tabellen. Deze lijst

is niet bedoeld als allesomvattend of volledig. Raadpleeg de specifieke Samenvatting van de Productkenmerken.

Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met proteaseremmers

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis van gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)	Dosis NORVIR (mg)	Beoordeeld geneesmiddel	AUC	C_{min}
Amprenavir	600 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Amprenavir[1]	↑ 64%	↑ 5-voudig
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van amprenavir als gevolg van CYP3A4 remming. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van 600 mg amprenavir tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van amprenavir raadplegen.				
Atazanavir	300 elke 24 uur	100 elke 24 uur	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11-voudig
			Atazanavir[2]	↑ 2-voudig	↑ 3-7-voudig
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van atazanavir als gevolg van CYP3A4 remming. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van 300 mg atazanavir eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags bij eerder behandelde patiënten. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van atazanavir raadplegen.				
Darunavir	600, enkelvoudig	100 elke 12 uur	Darunavir	↑ 14-voudig	
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van darunavir als gevolg van CYP3A remming. Darunavir moet gegeven worden met ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Ritonavir doses hoger dan 100 mg tweemaal daags zijn niet onderzocht met darunavir. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir.				
Fosamprenavir	700 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Amprenavir	↑ 2,4-voudig	↑ 11-voudig
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van amprenavir (uit fosamprenavir) als gevolg van CYP3A4 remming. Fosamprenavir moet worden gegeven met ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags. Ritonavir doses hoger dan 100 mg tweemaal daags zijn niet bestudeerd met fosamprenavir. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van fosamprenavir raadplegen.				
Indinavir	800 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Indinavir[3]	↑ 178%	NB
			Ritonavir	↑ 72%	NB
	400 elke 12 uur	400 elke 12 uur	Indinavir[3]	↔	↑ 4-voudig
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van indinavir als gevolg van CYP3A4 remming. De juiste doses voor deze combinatie, met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, zijn niet bepaald. Minimaal profijt van ritonavir-gemedieerde farmacokinetische verbetering wordt bereikt met doses hoger dan 100 mg tweemaal daags. In gevallen van gelijktijdige toediening van ritonavir (100 mg tweemaal daags) en indinavir (800 mg tweemaal daags) is voorzichtigheid geboden omdat het risico van nefrolithiase kan zijn verhoogd.				

Nelfinavir	1250 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Nelfinavir	↑ 20-39%	NB
	750, enkelvoudig	500 elke 12 uur	Nelfinavir	↑ 152%	NB
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van nelfinavir als gevolg van CYP3A4 remming. De juiste doses voor deze combinatie, met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, zijn niet vastgesteld. Minimaal profijt van ritonavir-gemedieerde farmacokinetische verbetering wordt bereikt met doses hoger dan 100 mg tweemaal daags.				
Saquinavir	1000 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Saquinavir[4]	↑ 15-voudig	↑ 5-voudig
			Ritonavir	↔	↔
	400 elke 12 uur	400 elke 12 uur	Saquinavir[4]	↑ 17-voudig	NB
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van saquinavir als gevolg van CYP3A4 remming. Saquinavir mag alleen worden gegeven in combinatie met ritonavir. Ritonavir 100 mg tweemaal daags met saquinavir 1000 mg tweemaal daags biedt systemische blootstelling aan saquinavir over 24 uur, vergelijkbaar met of groter dan de blootstelling die bereikt wordt met saquinavir 1200 mg driemaal daags zonder ritonavir. In een klinisch onderzoek waarin bij gezonde vrijwilligers de interactie van rifampicine 600 mg eenmaal daags en saquinavir 1000 mg met ritonavir 100 mg tweemaal daags werd onderzocht, werd ernstige hepatocellulaire toxiciteit waargenomen met transaminaseverhogingen tot >20 maal de bovengrens van de normaalwaarde na 1 tot 5 dagen van gelijktijdige toediening. Vanwege het risico van ernstige levertoxiciteit, dient saquinavir/ritonavir niet in combinatie met rifampicine te worden gegeven. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van saquinavir raadplegen.				
Tipranavir	500 elke 12 uur	200 elke 12 uur	Tipranavir	↑ 11-voudig	↑ 29-voudig
			Ritonavir	↓ 40%	NB
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van tipranavir als gevolg van CYP3A remming. Tipranavir moet worden gegeven met een lage dosering ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Doses ritonavir lager dan 200 mg tweemaal daags mogen niet gebruikt worden met tipranavir omdat deze de werkzaamheid van de combinatie kunnen veranderen. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van tipranavir raadplegen.				

NB: Niet bepaald.

1. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 1200 mg amprenavir tweemaal daags alleen.
2. Gebaseerd op cross-study vergelijking 400 mg atazanavir eenmaal daags alleen.
3. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 800 mg indinavir driemaal daags alleen.
4. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 600 mg saquinavir driemaal daags alleen.

Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met andere antiretrovirale middelen dan proteaseremmers

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)	Dosis NORVIR (mg)	Beoordeeld geneesmiddel	AUC	C_{min}
Didanosine	200 elke 12 uur	600 elke 12 uur 2 uur later	Didanosine	↓ 13%	↔
	Omdat wordt aanbevolen om ritonavir in te nemen met voedsel en didanosine op de lege maag moet worden ingenomen, moet 2,5 uur liggen tussen de doseringen. Dosisveranderingen zullen waarschijnlijk niet noodzakelijk zijn.				
Delavirdine	400 elke 8 uur	600 elke 12 uur	Delavirdine[1]	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
	Gebaseerd op vergelijking met historische gegevens leken de farmacokinetische gegevens van delavirdine niet te worden beïnvloed door ritonavir. Wanneer gebruikt in combinatie met delavirdine kan dosisvermindering van ritonavir worden overwogen.				
Efavirenz	600 elke 24 uur	500 elke 12 uur	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
	Een hogere frequentie van bijwerkingen (bijv. duizeligheid, misselijkheid, paresthesie) en afwijkende laboratoriumwaarden (verhoogde leverenzymen) zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van efavirenz met ritonavir gedoseerd als antiretrovirale middel.				
Maraviroc	100 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van maraviroc als gevolg van CYP3A remming. Maraviroc kan met ritonavir gegeven worden om de blootstelling aan maraviroc te verhogen. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van maraviroc.				
Nevirapine	200 elke 12 uur	600 elke 12 uur	Nevirapine	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
	Gelijktijdige toediening van ritonavir met nevirapine leidt niet tot klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van nevirapine of ritonavir.				
Raltegravir	400 eenmalig	100 elke 12 uur	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
	Gelijktijdige toediening van ritonavir en raltegravir resulteert in een lichte daling van de raltegravirspiegels				
Zidovudine	200 elke 8 uur	300 elke 6 uur	Zidovudine	↓ 25%	NB
	Ritonavir kan de glucuronidatie van zidovudine induceren, wat leidt tot licht verlaagde concentraties zidovudine. Dosisveranderingen behoren niet nodig te zijn.				

NB: Niet bepaald
1. Gebaseerd op parallelgroepvergelijking.

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Alfa$_1$-Adrenoreceptor-antagonist				
Alfuzosine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine en is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Amfetaminederivaten				
Amfetamine	Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel remt waarschijnlijk CYP2D6 en wordt daardoor verwacht de concentraties amfetamine en de derivaten daarvan te verhogen. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir (zie rubriek 4.4).			
Analgetica				
Buprenorfine	16, elke 24 uur,	100, elke 12 uur,	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfine			↑ 33%	↑ 108%
Glucuronidemetabolieten			↔	↔
	De toename in de plasmaspiegels van buprenorfine en zijn actieve metaboliet leidde niet tot klinisch significante farmacodynamische veranderingen in een populatie van opioïd-tolerante patiënten. Het is daarom mogelijk dat het niet nodig is om de dosis buprenorfine of ritonavir aan te passen, wanneer deze gelijktijdig gebruikt worden. Wanneer ritonavir gelijktijdig gebruikt wordt met een andere proteaseremmer en buprenorfine, moet de SPC van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer geraadpleegd worden voor specifieke doseringsinformatie.			
Pethidine, propoxyfeen	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van norpethidine en propoxyfeen en het is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en daarom wordt verwacht dat het de plasmaconcentraties fentanyl verhoogd. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen (waaronder ademhalingsdepressie) wordt aanbevolen wanneer fentanyl gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Methadon[1]	5, enkele dosis	500 elke 12 uur,	↓ 36%	↓ 38%
	Een verhoogde dosis methadon kan noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker door de inductie van glucuronidatie. Dosisaanpassing moet worden overwogen op basis van de klinische reactie van de patiënt op de methadonbehandeling.			
Morfine	De morfinespiegels kunnen verlaagd worden als gevolg van inductie van glucuronidatie door gelijktijdig toegediende ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker.			
Anti-angineus				
Ranolazine	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van ranolazine toeneemt. Gelijktijdige toediening met ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Antiaritmisch				
Amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon en kinidine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Digoxine	0,5 enkelvoudige IV dosis	300, elke 12 uur, 3 dagen	↑ 86%	NB
	0,4 enkelvoudige orale dosis	200 elke 12 uur, 13 dagen	↑ 22%	↔
	Deze interactie kan het gevolg zijn van verandering van P-glycoproteïnegemedieerde digoxine-efflux door ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Verhoogde digoxinespiegels waargenomen bij patiënten die ritonavir krijgen kunnen in de loop van de tijd dalen naarmate de inductie vordert (zie rubriek 4.4).			
Antiastmamiddelen				
Theofylline[1]	3 mg/kg elke 8 uur	500 elke 12 uur	↓ 43%	↓ 32%
	Een verhoogde dosis theofylline kan vereist zijn wanneer gelijktijdig toegediende met ritonavir, door de inductie van CYP1A2.			
Cytostatica en kinaseremmers				
Afatinib	20 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/1 uur van te voren	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/ gelijktijdig toedienen	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/6 uren later	↑ 11%	↑ 5%
	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) en acute P-gp-remming door ritonavir. De mate van de toename van de AUC en C_{max} is afhankelijk van het innamemoment van ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van afatinib met Norvir (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van afatinib). Controleer nauwlettend op afatinib gerelateerde bijwerkingen.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Abemaciclib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A4-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van abemaciclib en Norvir moet vermeden worden. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, raadpleeg dan de Samenvatting van de Productkenmerken van abemaciclib voor de aanbevolen dosisaanpassing. Controleer nauwlettend op abemaciclib-gerelateerde bijwerkingen.			
Apalutamide	Apalutamide is een matige tot sterke CYP3A4-inductor en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan ritonavir en een mogelijk verlies van virologische respons. Bovendien kunnen serumconcentraties verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals insulten. Gelijktijdig gebruik van ritonavir en apalutamide wordt niet aanbevolen.			
Ceritinib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A en P-gp-remming door ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ceritinib met Norvir. Zie voor aanbevelingen m.b.t. dosisaanpassing de Samenvatting van de Productkenmerken van ceritinib. Controleer nauwlettend op ceritinib gerelateerde bijwerkingen.			
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met ritonavir, wat resulteert in de mogelijkheid van een toegenomen incidentie van bijwerkingen.			
Encorafenib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir, wat het risico op toxiciteit kan verhogen inclusief het risico op ernstige bijwerkingen, zoals verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van encorafenib en ritonavir moet vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en ritonavir moet worden gebruikt, moet de patiënt voor de veiligheid nauwlettend te worden gecontroleerd.			
Fostamatinib	Gelijktijdige toediening van fostamatinib en ritonavir kan de blootstelling aan de fostamatinib metaboliet R406 verhogen, wat leidt tot dosisgerelateerde bijwerkingen zoals hepatotoxiciteit, neutropenie, hypertensie of diarree. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van fostamatinib voor aanbevelingen voor dosisverlaging als dergelijke voorvallen optreden.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Ibrutinib	Ibrutinib serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A remming door ritonavir, waardoor het risico op toxiciteit toeneemt, inclusief het risico op tumorlysissyndroom. Gelijktijdige toediening van ibrutinib en ritonavir dient vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en ritonavir moet gebruikt worden, dient de dosis ibrutinib te worden verlaagd tot 140 mg en de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op toxiciteit.			
Neratinib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A4-remming door ritonavir. Gelijktijdig gebruik van Norvir met neratinib is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke ernstige en/of levensbedreigende reacties waaronder hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3).			
Venetoclax	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir. Dit resulteert in een verhoogd risico op tumorlysissyndroom bij het starten van de dosering en tijdens de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.3 en de Samenvatting van de Productkenmerken van venetoclax). Voor patiënten die de dosisopbouwfase hebben afgerond en een stabiele dagelijkse venetoclax dosering krijgen, dient de venetoclax dosering te worden verlaagd met minimaal 75% wanneer ook sterke CYP3A-remmers worden gebruikt (zie doseringsinstructies in de Samenvatting van de Productkenmerken van venetoclax).			
Anticoagulantia				
Dabigatran etexilaat Edoxaban	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van P-gp-remming door ritonavir. Klinische monitoring en/of dosisverlaging van de directe orale anticoagulantia (DOAC) moet worden overwogen wanneer een DOAC getransporteerd door P-gp maar niet gemetaboliseerd door CYP3A4, waaronder dabigatran etexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Rivaroxaban	10, enkelvoudige dosis	600 elke 12 uur	↑ 153%	↑ 55%
	Remming van CYP3A en P-gp leidt tot verhoogde plasmaspiegels en farmacodynamisch effecten van rivaroxaban, wat het risico op bloeding kan verhogen. Daarom wordt het gebruik van ritonavir bij patiënten die behandeld worden met rivaroxaban niet aanbevolen.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Vorapaxar	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van vorapaxar met Norvir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en de Samenvatting van de Productkenmerken van vorapaxar).			
Warfarine S-warfarine R-warfarine	5, enkelvoudige dosis	400 elke 12 uur	 ↑ 9% ↓ 33%	 ↓ 9% ↔
	Inductie van CYP1A2 en CYP2C9 leidt tot afgenomen spiegels van R-warfarine, terwijl weinig farmacokinetisch effect wordt opgemerkt op S-warfarine wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir. Gedaalde R-warfarinespiegels kunnen leiden tot verminderde anticoagulantie; daarom wordt aanbevolen dat de anticoagulantieparameters gemonitord worden wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker.			
Anti-epileptica				
Carbamazepine	Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en wordt daarom verwacht de plasmaconcentraties van carbamazepine te verhogen. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen indien carbamazepine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Divalproex, lamotrigine, fenytoïne	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel induceert oxidatie door CYP2C9 en glucuronidatie en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van anti-epileptica verlaagt. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir. Fenytoïne kan de serumspiegels van ritonavir verlagen.			
Antidepressiva				
Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline	Het is waarschijnlijk dat ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel CYP2D6 remt en de verwachting is daarom dat het de concentraties van imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine of sertraline verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretroviral doses van ritonavir (zie rubriek 4.4).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Desipramine	100 enkelvoudige orale dosis	500 elke 12 uur	↑ 145%	↑ 22%
	De AUC en de C_{max} van de 2-hydroxymetaboliet werden met respectievelijk 15 en 67% verlaagd. Dosisvermindering van desipramine wordt aanbevolen wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel.			
Trazodon	50, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur	↑ 2,4-voudig	↑ 34%
	Een stijging in de incidentie van trazodongerelateerde bijwerkingen werd waargenomen bij gelijktijdige toediening met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Indien trazodon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir, moet bij gebruik van de combinatie voorzichtigheid worden betracht; trazodon initiëren in de laagste dosering en monitoren van de klinische respons en de verdraagbaarheid.			
Anti-jicht behandelingen				
Colchicine	Verwacht wordt dat de colchicineconcentraties stijgen wanneer het gelijktijdig met ritonavir wordt toegediend. Bij patiënten met een nier en/of leverstoornis die behandeld werden met colchicine en ritonavir (CYP3A4 en P-gp-remming) zijn levensbedreigende en dodelijke geneesmiddelinteracties gemeld (zie rubriek 4.3 en 4.4). Zie de voorschrijfinformatie van colchicine.			
Antihistaminica				
Astemizol, terfenadine	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine en het is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Fexofenadine	Ritonavir kan de P-glycoproteïnegemedieerde fexofenadine-efflux wijzigen wanneer gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, wat leidt tot verhoogde concentraties fexofenadine. Verhoogde fexofenadinespiegels kunnen in de loop van de tijd dalen naarmate de inductie zich ontwikkelt.			
Loratadine	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van loratadine verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer loratidine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Anti-infectiemiddelen				
Fusidinezuur	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van zowel fusidinezuur als ritonavir en het is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Rifabutine[1]	150 dagelijks	500 elke 12 uur,	↑ 4-voudig	↑ 2,5-voudig
25-*O*-desacetyl-rifabutine-metaboliet			↑ 38-voudig	↑ 16-voudig
	Door de sterke stijging van de AUC van rifabutine is gelijktijdig gebruik van rifabutine met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). De verlaging van de dosis rifabutine tot 150 mg 3 maal per week kan geïndiceerd zijn voor bepaalde proteaseremmers wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir als een farmacokinetische versterker. De Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer moet worden geraadpleegd voor specifieke aanbevelingen. Officiële richtlijnen inzake de juiste behandeling van tuberculose bij hiv-geïnfecteerde patiënten moeten in de overweging worden meegenomen.			
Rifampicine	Hoewel rifampicine het metabolisme van ritonavir kan induceren, wijzen beperkte gegevens erop dat, wanneer hoge doses ritonavir (600 mg tweemaal daags) gelijktijdig worden toegediend met rifampicine, het additionele inducerende effect van rifampicine (naast dat van ritonavir zelf) klein is en mogelijk geen klinisch relevant effect heeft op de ritonavirconcentraties bij hoog gedoseerde ritonavirtherapie. Het effect van ritonavir op rifampicine is niet bekend.			
Voriconazol	200 elke 12 uur	400 elke 12 uur	↓ 82%	↓ 66%
	200 elke 12 uur	100 elke 12 uur	↓ 39%	↓ 24%
	Gelijktijdig gebruik van ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel en voriconazol is **gecontra-indiceerd** als gevolg van verlaging van de voriconazolconcentraties (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker moet worden vermeden, tenzij een beoordeling van voordeel/risico-ratio voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Atovaquone	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel induceert glucuronidatie en daarom wordt verwacht dat het de plasmaconcentraties van atovaquone verlaagt. Nauwgezette monitoring van de serumspiegels of het therapeutisch effect wordt aanbevolen wanneer atovaquone gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Bedaquiline	Er is geen interactiestudie met alleen ritonavir beschikbaar. In een interactiestudie met enkelvoudige dosis bedaquiline en meervoudige doses lopinavir/ritonavir, steeg de AUC van bedaquiline met 22 %. Deze stijging is waarschijnlijk te wijten aan ritonavir. Langer gelijktijdig toedienen kan tot een duidelijker effect leiden. Vanwege het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen dient gelijktijdige toediening te worden vermeden. Als het voordeel opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).			
Claritromycine	500 elke 12 uur,	200 elke 8 uur	↑ 77%	↑ 31%
14-OH claritromycinemetaboliet			↓ 100%	↓ 99%
	Als gevolg van het grote therapeutisch venster van claritromycine zou geen dosisverlaging nodig moeten zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. Claritromycinedoses hoger dan 1 g per dag mogen niet gelijktijdig worden toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Voor patiënten met een verminderde nierfunctie moet een vermindering van de dosis claritromycine worden overwogen: voor patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min moet de dosis worden verminderd met 50%, voor patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min moet de dosis worden verminderd met 75%.			
Delamanid	Er is geen interactiestudie met alleen ritonavir beschikbaar. In een geneesmiddelinteractiestudie in gezonde vrijwilligers met tweemaal daags 100 mg delamanid en tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir gedurende 14 dagen, was de blootstelling van de delamanid metaboliet DM-6705 30% verhoogd. Als co-administratie van delamanid met ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt vanwege het risico op QTc-verlenging welke door DM-6705 kan optreden, zeer regelmatige ECG-monitoring gedurende de volledige behandelperiode met delamanid aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Erytromycine, itraconazol	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en daardoor verhoogt het naar verwachting de plasmaconcentraties van erytromycine en itraconazol. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer erytromycine of itraconazol gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Ketoconazol	200 dagelijks	500 elke 12 uur	↑ 3,4-voudig	↑ 55%
	Ritonavir remt het CYP3A-gemedieerde metabolisme van ketoconazol. Als gevolg van een verhoogde incidentie van gastro-intestinale en hepatische bijwerkingen moet een dosisvermindering van ketoconazol worden overwogen wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker.			
Sulfamethoxazol/Trimethoprim[2]	800/160, enkelvoudige dosis	500 elke 12 uur	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Dosisverandering van sulfamethoxazol/trimethoprim tijdens gelijktijdige ritonavirbehandeling zou niet noodzakelijk moeten zijn.			
Antipsychotica/Neuroleptica				
Clozapine, pimozide	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening met ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van clozapine of pimozide en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Haloperidol, risperidon, thioridazine	Het is waarschijnlijk dat ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel CYP2D6 remt en de verwachting is daarom dat het de concentraties haloperidol, risperidon en thioridazine verhoogt. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir.			
Lurasidon	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van lurasidon toeneemt. Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Quetiapine	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van quetiapine toeneemt. Gelijktijdige toediening van Norvir en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het quetiapinegerelateerde toxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.3).			
β2-agonisten (langwerkende)				

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Salmeterol	Ritonavir remt CYP3A4 en als gevolg hiervan is een uitgesproken verhoging van de plasmaconcentratie van salmeterol te verwachten. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.			
Calciumkanaalantagonisten				
Amlodipine, diltiazem, nifedipine	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van calciumkanaalblokkers verhoogt. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.			
Endotheline-antagonisten				
Bosentan	Gelijktijdige toediening van bosentan en ritonavir kan zorgen voor een stijging van de steady-state maximumconcentratie (Cmax) en oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) van bosentan.			
Riociguat	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A en P-gp-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van riociguat met Norvir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van riociguat).			
Ergotderivaten				
Dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
GI-motiliteitagens				
Cisapride	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van cisapride en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
HCV direct werkende antivirale middelen				
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege P-gp-, BCRP- en OATP1B-remming door ritonavir Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir en Norvir wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op ALAT-verhogingen geassocieerd met verhoogde blootstelling aan glecaprevir.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
HCV-proteaseremmers				
Simeprevir	200 per dag	100 elke 12 uur	↑ 7,2-voudig	↑ 4,7-voudig
	Ritonavir verhoogt de plasmaconcentraties van simeprevir als gevolg van CYP3A4-remming. Gelijktijdige toediening van ritonavir en simeprevir wordt niet aanbevolen.			
HMG-Co-A-reductaseremmers				
Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine	De verwachting is dat HMG-CoA-reductaseremmers die sterk afhankelijk zijn van het CYP3A-metabolisme, zoals lovastatine en simvastatine, sterk verhoogde plasmaconcentraties hebben wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Omdat verhoogde concentraties lovastatine en simvastatine patiënten kunnen predisponeren voor myopathieën, waaronder rabdomyolyse, is de combinatie van deze geneesmiddelen met ritonavir **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A voor zijn metabolisme. Hoewel rosuvastatine-eliminatie niet afhankelijk is van CYP3A, is een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik met ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het resultaat zijn van remming van een transportereiwit. Bij gebruik met ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel, moeten de laagst mogelijke doses atorvastatine of rosuvastatine worden toegediend. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A en interacties worden niet verwacht met ritonavir. Indien behandeling met een HMG-CoA reductaseremmer geïndiceerd is, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen.			
Hormonale anticonceptiemiddelen				
Ethinylestradiol	50 µg enkelvoudige dosis	500 elke 12 uur	↓ 40%	↓ 32%
	Als gevolg van verlagingen van de ethinylestradiolconcentraties moeten barrière- of andere niet-hormonale methoden van anticonceptie worden overwogen bij gelijktijdig gebruik van ritonavir wanneer gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Het is waarschijnlijk dat ritonavir het uteriene bloedingsprofiel verandert en de effectiviteit van estradiol bevattende anticonceptiemiddelen vermindert (zie rubriek 4.4).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Immunosuppressiva				
Ciclosporine, tacrolimus, everolimus	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus of everolimus verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.			
Lipide-modificerende middelen				
Lomitapide	CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan lomitapide, waarbij sterke remmers de blootstelling ongeveer 27 maal verhogen. Vanwege CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties van lomitapide toenemen. Gelijktijdig gebruik van Norvir met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie Samenvatting van de Productkenmerken van lomitapide) (zie rubriek 4.3).			
Fosfodiësteraseremmers (PDE5)				
Avanafil	50, enkelvoudige dosis	600 elke 12 uur	↑ 13-voudig	↑2.4-voudig
	Gelijktijdig gebruik van avanafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie sectie 4.3).			
Sildenafil	100, enkelvoudige dosis	500 elke 12 uur	↑ 11-voudig	↑ 4-voudig
	Gelijktijdig gebruik van sildenafil voor de behandeling van erectiele disfunctie met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker dient met voorzichtigheid te gebeuren en in geen geval moeten doseringen sildenafil hoger zijn dan 25 mg in 48 uur (zie ook rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van sildenafil met ritonavir is **gecontra-indiceerd** bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Tadalafil	20, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur	↑ 124%	↔
	Gelijktijdig gebruik van tadalafil voor de behandeling van erectiele disfunctie met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker moet voorzichtig geschieden met verlaagde doses van niet meer dan 10 mg tadalafil elke 72 uur met extra controle op bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Wanneer naast ritonavir ook tadalafil gebruikt wordt bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, controleer dan de Samenvatting van de Productkenmerken van tadalafil.			
Vardenafil	5, enkelvoudige dosis	600 elke 12 uur	↑ 49-voudig	↑ 13-voudig
	Gelijktijdig gebruik van vardenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Sedativa/hypnotica				
Clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal en parenteraal midazolam	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van clorazepaat, diazepam, estazolam en flurazepam en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). Midazolam wordt uitgebreid door CYP3A4 gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van Norvir kan een hoge toename in de concentratie van deze benzodiazepine veroorzaken. Er is geen geneesmiddelinteractiestudie uitgevoerd naar gelijktijdige toediening van Norvir met benzodiazepines. Gebaseerd op gegevens met betrekking tot andere CYP3A4-remmers, is de verwachting dat midazolamplasmaconcentraties significant hoger zijn als midazolam oraal gegeven wordt. Daarom dient Norvir niet gelijktijdig met midazolam oraal te worden toegediend (zie rubriek 4.3), terwijl voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van Norvir met parenteraal midazolam. Gegevens van gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijke 3-4-voudige toename van midazolamplasmaspiegels. Als Norvir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dit op een Intensive Care afdeling (IC) te gebeuren of in een vergelijkbare opstelling met de verzekering van klinische controle binnen handbereik en geschikte medische behandeling in het geval van ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie. Met name als meer dan één enkelvoudige dosis midazolam wordt toegediend, dient dosisaanpassing van midazolam in overweging te worden genomen.				

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Triazolam	0,125 enkelvoudige dosis	200, 4 doses	↑ >20-voudige	↑ 87%
	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van triazolam en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Pethidine	50 enkelvoudige dosis oraal	500 elke 12 uur	↓ 62%	↓ 59%
Norpethidinemetaboliet			↑ 47%	↑ 87%
	Het gebruik van pethidine en ritonavir is **gecontra-indiceerd** als gevolg van de verhoogde concentraties van de metaboliet norpethidine, die zowel analgetische als CZS-stimulerende activiteit bezit. Verhoogde norpethidineconcentraties kunnen het risico van CZS-effecten (bijv. insulten) verhogen, zie rubriek 4.3.			
Alprazolam	1, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur, 2 dagen	↑ 2,5-voudig	↔
		500 elke 12 uur, 10 dagen	↓ 12%	↓ 16%
	Het alprazolammetabolisme werd geremd na het starten van ritonavir. Na 10 dagen gebruik van ritonavir werd geen remmend effect van ritonavir waargenomen. Voorzichtigheid is geboden gedurende de eerste paar dagen wanneer alprazolam gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, voordat de inductie van het alprazolammetabolisme zich ontwikkelt.			
Buspiron	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van buspiron verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer buspiron gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Slaapmiddelen				
Zolpidem	5	200, 4 doses	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpidem en ritonavir kunnen gelijktijdig worden toegediend met nauwgezette monitoring op excessieve sedatieve effecten.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Stoppen met roken				
Bupropion	150	100 elke 12 uur	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 elke 12 uur	↓ 66%	↓ 62%
	Bupropion wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2B6. Gelijktijdig gebruik van bupropion met herhaalde doses ritonavir verlaagt waarschijnlijk de bupropionconcentraties. Van deze effecten wordt gedacht dat ze het gevolg zijn van inductie van het metabolisme van bupropion. Echter, omdat van ritonavir *in vitro* is aangetoond dat het CYP2B6 remt, dient de aanbevolen dosis bupropion niet overschreden te worden. In tegenstelling tot na langetermijngebruik van ritonavir, was er geen significante interactie met bupropion na kortetermijngebruik van lage doses ritonavir (200 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen). Dit suggereert dat de vermindering in bupropionconcentraties mogelijk pas enkele dagen na het begin van het gelijktijdige gebruik van ritonavir optreden.			
Steroïden				
Geïnhaleerde, injecteerbare of intranasale fluticasonpropionaat, budesonide, triamcinolon				
	Systemische corticosteroïde effecten zijn gemeld waaronder syndroom van Cushing en adrenale suppressie (in het bovengenoemde onderzoek was sprake van een daling van 86% van de plasmacortisolspiegels) bij patiënten die ritonavir kregen en inhalatie- of intranasaal fluticasonpropionaat; soortgelijke effecten zouden ook kunnen optreden met andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A zoals bijv. Budesonide en triamcinolon. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker en deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële profijt van de behandeling opweegt tegen het risico van de systemische effecten van corticosteroïden (zie rubriek 4.4). Een dosisvermindering van het glucocorticoïd moet worden overwogen met nauwgezette monitoring van de lokale en systemische effecten of een overstap naar een glucocorticoïd dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijv. beclomethason). Bovendien kan in het geval van staken van de behandeling met glucocorticoïden progressieve dosisvermindering over een langere periode vereist zijn.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	**Dosis gelijktijdig toegediende genees-middelen (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediende genees-middelen**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediende genees-middelen**
Dexamethason	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van dexamethason zal verhogen. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer dexamethason gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Prednisolon	20	200 elke 12 uur	↑ 28%	↑ 9%
	Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer prednisolon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir. De AUC van de metaboliet prednisolon steeg met 37 en 28% na respectievelijk 4 en 14 dagen ritonavir.			
Schildklierhormoon vervangende behandeling				
Levothyroxine	Postmarketing zijn er gevallen gemeld die wijzen op een mogelijke interactie tussen ritonavir-bevattende producten en levothyroxine. Schildklierstimulerend hormoon (TSH) moet bij patiënten die behandeld worden met levothyroxine in ieder geval de eerste maand na het starten en/of stoppen van de lopinavir/ritonavir behandeling worden gecontroleerd.			
	NB: Niet bepaald 1. Gebaseerd op een parallelgroepvergelijking 2. Sulfamethoxazol werd gelijktijdig toegediend met trimethoprim.			

Cardiale en neurologische voorvallen zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van ritonavir met disopyramide, mexiletine of nefazodon. De mogelijkheid van een geneesmiddelinteractie kan niet worden uitgesloten.

Naast de bovengenoemde interacties dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van toegenomen toxische en therapeutische effecten als gevolg van verdringing uit de eiwitbinding van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, aangezien ritonavir in sterke mate gebonden is aan eiwitten.

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Belangrijke informatie met betrekking tot geneesmiddelinteracties bij gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt ook beschreven in de samenvatting van de productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Protonpompremmers en H_2-receptor antagonisten
Protonpompremmers en H_2-receptor antagonisten (bijv. omeprazol of ranitidine) kunnen de concentraties van gelijktijdig gebruikte proteaseremmers verminderen. Voor specifieke informatie betreffende invloed van gelijktijdig gebruik van maagzuurremmende middelen wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig gebruikte proteaseremmer. Uit interactie-onderzoeken met door ritonavir versterkte proteaseremmers (lopinavir/ritonavir, atazanavir)

blijkt dat gelijktijdig gebruik van omeprazol of rantinidine het effect van ritonavir als farmacokinetische versterker niet significant beïnvloedt, ondanks een kleine verandering in de blootstelling (ongeveer 6 - 18%).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een groot aantal (6100 levendgeborenen) zwangere vrouwen is blootgesteld aan ritonavir tijdens de zwangerschap, waarbij 2800 levendgeborenen werden blootgesteld gedurende het eerste trimester. Deze gegevens hebben voornamelijk betrekking op blootstellingen waarbij ritonavir als onderdeel van combinatietherapie werd gebruikt en niet in therapeutische doseringen, maar in lagere doseringen als farmacokinetische versterker voor andere proteaseremmers. Deze gegevens geven geen aanwijzingen voor een toename in de frequentie van aangeboren afwijkingen in vergelijking met waargenomen frequenties in bewakingssystemen voor aangeboren afwijkingen voor de hele populatie. Uit diergegevens is reproductietoxiciteit gebleken (zie 5.3). Norvir kan tijdens zwangerschap gebruikt worden wanneer dit klinisch nodig is.

Ritonavir heeft een ongunstige interactie met orale anticonceptiva (Oaks). Daarom dient gedurende de behandeling een alternatieve, effectieve en veilige methode van anticonceptie te worden gebruikt.

Borstvoeding
Beperkte gepubliceerde gegevens geven aan dat ritonavir in de moedermelk aanwezig is.

Er is geen informatie over het effect van ritonavir op de zuigeling die borstvoeding krijgt en de effecten van het geneesmiddel op de melkproductie. Vanwege de mogelijkheid voor (1) hiv-overdracht (bij hiv-negatieve zuigelingen), (2) het ontwikkelen van virale resistentie (bij hiv-positieve zuigelingen) en (3) ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, dienen vrouwen met hiv geen borstvoeding te geven aan hun kinderen gedurende de behandeling met Norvir om transmissie van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ritonavir op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierproeven wijzen niet op schadelijke effecten van ritonavir op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3)

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is een bekend ongewenst effect waarmee men rekening moet houden bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker zijn afhankelijk van de betreffende PI (proteaseremmer) die gelijktijdig wordt toegediend. Meer informatie over bijwerkingen vindt u in de SPC van de betreffende gelijktijdig toegediende PI.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring bij volwassen patiënten

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die ritonavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen kregen, waren maagdarmstelselaandoeningen (waaronder diarree, misselijkheid, braken, buikpijn (boven en onder)), neurologische stoornissen (waaronder paresthesie

en orale paresthesie) en moeheid/asthenie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen van een gemiddelde tot ernstige intensiteit en die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met ritonavir, zijn gemeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 en < 1/10); soms (≥ 1/1000 en < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 en < 1/1.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voorvallen met als frequentie niet bekend werden geconstateerd bij post-marketing surveillance.

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en post-marketing bij volwassen patiënten		
Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd hemoglobine, verlaagd aantal neutrofielen, verhoogd aantal eosinofielen, trombocytopenie
	Soms	Verhoogd aantal neutrofielen
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, waaronder urticaria en gezichtsoedeem
	Zelden	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, jicht, oedeem en perifeer oedeem, dehydratie (gewoonlijk samengaand met maagdarmstelselsymptomen)
	Soms	Diabetes mellitus
	Zelden	Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dysgeusie, orale en perifere paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie
	Vaak	Slapeloosheid, angst, verwarring, aandachtsstoornis, syncope, attaque
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zien
Hartaandoeningen	Soms	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, hypotensie waaronder orthostatische hypotensie, perifere kou
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Faryngitis, orofaryngeale pijn, hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak	Buikpijn (boven en onder), misselijkheid, diarree (waaronder ernstige diarree met een verstoorde elektrolytenbalans), braken, dyspepsie Anorexie, flatulentie, mondzweren, gastro-intestinale bloedingen, gastro-oesofageale refluxziekte, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatitis (waaronder verhoogd ASAT, ALAT, GGT), verhoogd bilirubine in het bloed (waaronder geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden	Pruritus, huiduitslag (waaronder erythemateuze en maculopapulaire uitslag) Acne Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Vaak	Artralgie en rugpijn Myositis, rabdomyolyse, myalgie, myopathie/verhoogd CPK
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak Soms Niet bekend	Vaker plassen, verslechtering van de nierfunctie (bijv. oligurie, verhoogd creatinine) Acuut nierfalen Nefrolithiase
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Menorragie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vaak	Moeheid waaronder asthenie, blozen, het warm hebben Koorts, gewichtsverlies
Onderzoeken	Vaak Soms	Verhoogd amylase, verlaagd vrij en totaal thyroxine Verhoogd glucose, verhoogd magnesium, verhoogd alkalische fosfatase

<u>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</u>

Meer dan vijfvoudige verhogingen ten opzichte van de bovengrens van de normaalwaarden van lever transaminasen, klinische hepatitis en geelzucht zijn voorgekomen bij patiënten die met ritonavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen werden behandeld.

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv-geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) zijn ook gerapporteerd. De gerapporteerde latentietijd is echter meer variabel en de ziekten kunnen zich vele maanden na initiatie van de behandeling voordoen (zie rubriek 4.4).

Pancreatitis is waargenomen bij patiënten die met ritonavir worden behandeld, waaronder degenen die hypertriglyceridemie ontwikkelen. In sommige gevallen is dit fataal gebleken. Patiënten in een gevorderd stadium van hiv-ziekte lopen mogelijk risico op verhoogde triglyceriden en pancreatitis (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van Norvir bij kinderen van 2 jaar en ouder is vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen
Ervaringen bij mensen met acute overdosering van ritonavir zijn beperkt. Bij klinische onderzoeken werden paresthesieën geconstateerd bij één patiënt die gedurende twee dagen 1500 mg/dag ritonavir innam. De klachten verdwenen na een verlaging van de dosering. Een geval van nierfalen met eosinofilie is gerapporteerd.

De waargenomen symptomen van toxiciteit bij dieren (muizen en ratten) waren onder andere een verminderde activiteit, ataxie, dyspneu en tremoren.

Behandeling
Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering van ritonavir. De behandeling van een overdosering van ritonavir moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het monitoren van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt. Gezien het oplosbaarheidspatroon en de mogelijkheid van transintestinale eliminatie, zouden maagspoeling en toediening van geactiveerd houtskool deel kunnen uitmaken van de behandeling van een overdosering. Doordat ritonavir op grote schaal gemetaboliseerd wordt door de lever en sterk gebonden wordt aan eiwitten, is het niet te verwachten dat dialyse in belangrijke mate zal bijdragen aan de verwijdering van het geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antiviraal middel voor systemisch gebruik, proteaseremmers. ATC-code: J05AE03

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Farmacokinetische versterking door ritonavir is gebaseerd op de activiteit van ritonavir als krachtige remmer van het CYP3A-gemedieerde metabolisme. De mate van versterking hangt af van de stofwisselingsroute van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer en de impact van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer op het metabolisme van ritonavir. De maximale remming van het metabolisme van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer wordt in het algemeen bereikt door middel van een dosering van ritonavir van dagelijks 100 mg tot 200 mg tweemaal daags en is afhankelijk van de proteaseremmer die gelijktijdig wordt toegediend. Zie rubriek 4.5 en de samenvatting van de productkenmerken van de betreffende proteaseremmers die gelijktijdig worden toegediend voor meer informatie over het effect van ritonavir op het metabolisme van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel

Ritonavir is een oraal werkzame peptidomimetische remmer van de hiv-1 en hiv-2 aspartylproteasen. De remming van hiv-protease zorgt ervoor dat het enzym niet meer in staat is de *gag-pol*-polyproteïneprecursor te verwerken, wat leidt tot de productie van hiv-deeltjes met een onrijpe morfologie, die geen nieuwe serie infecties teweeg kunnen brengen. Ritonavir heeft een selectieve affiniteit voor hiv-protease en heeft een geringe remmende werking op humane aspartylproteasen.

Ritonavir was de eerste proteaseremmer (goedgekeurd in 1996) waarvan het effect werd aangetoond in een onderzoek met klinische eindpunten. Vanwege de metabolisme remmende eigenschappen van ritonavir is het gebruik als farmacokinetische versterker van andere proteaseremmers echter het meest gangbaar in de klinische praktijk (zie rubriek 4.2).

Effecten op het elektrocardiogram

Het QTcF-interval is bestudeerd in een gerandomiseerd, met placebo en actieve stof (moxifloxacine 400 mg eenmaal daags) gecontroleerd cross-overonderzoek bij 45 gezonde vrijwilligers, met 10 metingen over 12 uur op dag 3. Het maximale gemiddelde (en hoogste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval) verschil in QTcF t.o.v. placebo was 5,5 (7,6) voor 400 mg ritonavir tweemaal daags. De blootstelling aan ritonavir op dag 3 was ongeveer 1,5 keer hoger dan de blootstelling die werd waargenomen met 600 mg tweemaal daags in de steady state. Geen van de proefpersonen ondervond een verhoging in QTcF van ≥ 60 msec t.o.v. baseline of een QTcF interval dat de drempelwaarde van mogelijke klinische relevantie van 500 msec overschreed.

Een kleine verlenging van het PR-interval werd ook gezien bij proefpersonen die ritonavir kregen in hetzelfde onderzoek op dag 3. De gemiddelde veranderingen van het PR-interval t.o.v. baseline varieerden van 11,0 tot 24,0 msec in de 12 uur na de dosis. Het maximale PR interval was 252 msec en tweede- of derdegraads hartblok werd niet waargenomen (zie rubriek 4.4).

Resistentie

Tegen ritonavir resistente isolaten van hiv-1 zijn *in vitro* geselecteerd en geïsoleerd bij patiënten die zijn behandeld met therapeutische doses van ritonavir.

Vermindering van de antiretrovirale activiteit van ritonavir is voornamelijk geassocieerd met de proteasemutaties V82A/F/T/S en I84V. Ophoping van andere mutaties in het proteasegen (waaronder op de posities 20, 33, 36, 46, 54, 71 en 90) kan ook bijdragen aan de ritonavirresistentie. In het

algemeen geldt dat wanneer de mutaties die geassocieerd zijn met ritonavirresistentie zich ophopen, de gevoeligheid voor het selecteren van andere proteaseremmers kan afnemen vanwege kruisresistentie. U dient de Samenvatting van de productkenmerken van de andere proteaseremmers of de officiële voortdurend bijgewerkte updates te raadplegen voor de specifieke informatie met betrekking tot proteasemutaties die geassocieerd zijn met de verminderde respons op deze middelen.

Klinische farmacodynamische gegevens

De werking van ritonavir (alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen) op biologische markers van de ziekte, zoals het aantal CD4-cellen en viraal RNA, werd onderzocht in meerdere onderzoeken waarbij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten betrokken waren. De volgende onderzoeken zijn het meest van belang.

Gebruik bij volwassenen

Uit een vergelijkend onderzoek, voltooid in 1996, met ritonavir als toegevoegde therapie bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die eerder intensief met nucleosideanalogen waren behandeld en een baseline CD4-celtelling ≤ 100 cellen/µl hadden, bleek een afname van de sterfte en de aids defining events. De gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline gezien over 16 weken voor hiv RNA-waarden was -0,79 $\log_{10}$ (maximale gemiddelde afname: 1,29 $\log_{10}$) in de ritonavirgroep, tegenover -0,01 $\log_{10}$ bij de controlegroep. De nucleosiden die het meest in dit onderzoek gebruikt zijn waren zidovudine, stavudine, didanosine en zalcitabine.

In een onderzoek, voltooid in 1996, bij patiënten met hiv-1 infectie in een minder vergevorderd stadium (met een CD4 van 200-500 cellen/µl) die niet eerder behandeld waren met een antiretroviraal middel, resulteerde het gebruik van ritonavir alleen of in combinatie met zidovudine in een afname van de viral load in bloedplasma en een verhoogde CD4-telling. De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline gezien over 48 weken voor de hiv RNA-waarden was -0,88 $\log_{10}$ in de ritonavirgroep, tegenover -0,66 $\log_{10}$ bij de ritonavir+zidovudine-groep en -0,42 $\log_{10}$ bij de zidovudinegroep.

Voortzetting van de therapie met ritonavir dient te worden geëvalueerd op geleide van de viral load, vanwege de kans op het ontstaan van resistentie zoals beschreven in rubriek 4.1.

Gebruik bij kinderen

Bij een open onderzoek, voltooid in 1998, bij hiv-geïnfecteerde, klinisch stabiele kinderen was er een significant verschil ($p = 0,03$) in de aantoonbare RNA-spiegels ten gunste van triple therapie (ritonavir, zidovudine en lamivudine) na een behandeling van 48 weken.

Bij een onderzoek dat werd voltooid in 2003, kregen 50 met hiv-1 geïnfecteerde, proteaseremmer- en lamivudine-naïeve kinderen met een leeftijd tussen 4 weken en 2 jaar, ritonavir 350 of 450 mg/m^2 elke 12 uur, tegelijk toegediend met zidovudine 160 mg/m^2 elke 8 uur en lamivudine 4 mg/kg elke 12 uur. In intent-to-treat-analyses, bereikten 72% en 36% van de patiënten een reductie van plasma hiv-1 RNA van ≤ 400 kopieën/ml in respectievelijk de weken 16 en 104. De respons was vergelijkbaar voor beide doseringsregimes en voor het gehele leeftijdsbereik.

Bij een onderzoek dat werd voltooid in 2000, kregen 76 met hiv-1 geïnfecteerde kinderen met een leeftijd tussen 6 maanden en 12 jaar, die proteaseremmer- en lamivudine- en/of stavudine-naïef waren, elke 12 uur 350 of 450 mg/m^2 ritonavir tegelijk toegediend met lamivudine en stavudine. In intent-to-treat-analyses bereikten respectievelijk 50% en 57% van de patiënten in de 350 en 450 mg/m^2 groepen een reductie van plasma hiv-1 RNA tot ≤ 400 kopieën/ml in week 48.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Er bestaat geen parenterale formulering van ritonavir. Daarom zijn de mate van absorptie en de

absolute biologische beschikbaarheid niet vastgesteld. De farmacokinetiek van ritonavir tijdens een therapie met meervoudige doses zijn onderzocht bij niet-nuchtere hiv-positieve volwassen vrijwilligers. Bij meervoudige dosering is de accumulatie van ritonavir iets minder dan voorspeld aan de hand van één enkele dosis ten gevolge van een tijd- en dosis-gerelateerde toename van de schijnbare klaring (Cl/F). De minimale concentraties van ritonavir nemen af met het verstrijken van de tijd, mogelijk vanwege enzyminductie, maar bleken zich na twee weken te stabiliseren. De tijd tot de maximale concentratie (T_{max}) bleef constant op ongeveer 4 uur, bij een stijgende dosis. De nierklaring was gemiddeld minder dan 0,1 l/uur en bleef relatief constant in het hele doseringsbereik.

In onderstaande tabel worden de farmacokinetische parameters die zijn waargenomen bij verschillende doseringsschema's van alleen ritonavir weergegeven.

	Doseringsschema Ritonavir				
	100 mg 1x per dag	100 mg 2x per dag[1]	200 mg 1 x per dag	200 mg 2x per dag	600 mg 2x per dag
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
$AUC_{12 \text{ or } 24}$ (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{½}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5
Cl/F (l/u)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

[1] De waarden worden als geometrische gemiddelden weergegeven. Opmerking: ritonavir werd na de maaltijd toegediend bij alle doseringsschema's.

De effecten van voedsel op de orale absorptie
Toediening van één enkele dosis ritonavir 100 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik met een matig vette maaltijd (617 kcal, waarvan 29% uit vet) werd in verband gebracht met een gemiddelde daling van 23 en 39% in respectievelijk de AUC_{inf} en C_{max} van ritonavir, ten opzichte van inname onder nuchtere omstandigheden. Toediening met een vetrijke maaltijd (917 kcal, waarvan 60% uit vet) werd in verband gebracht met een gemiddelde daling van 32 en 49% in respectievelijk de AUC_{inf} en C_{max} van ritonavir, ten opzichte van inname onder nuchtere omstandigheden.

Distributie
Het schijnbare verdelingsvolume (V_B/F) van ritonavir is ongeveer 20-40 liter na één enkele dosis van 600 mg. De eiwitbinding van ritonavir in menselijk plasma is ongeveer 98-99% en is constant over de concentratiereeks van 1,0 - 100 µg/ml. Ritonavir bindt zowel aan menselijk alfa 1-zuur-glycoproteïne (AAG) als aan humaan serumalbumine (HSA) met een vergelijkbare affiniteit.

Weefselverdelingsonderzoek met ^{14}C-gemerkt ritonavir bij ratten toonde aan dat de lever, de bijnieren, de pancreas, de nieren en de schildklier de hoogste ritonavirconcentraties vertonen. De verhouding weefsel/plasma van ongeveer 1 die gemeten is in lymfeklieren van ratten doet veronderstellen dat ritonavir zich over het lymfatisch weefsel verdeelt. De penetratie van ritonavir in de hersenen is minimaal.

Biotransformatie
Ritonavir blijkt door het cytochroom P450-systeem in de lever uitgebreid gemetaboliseerd te worden, hoofdzakelijk door de CYP3A-isozymfamilie en in mindere mate door CYP2D6. Onderzoek bij dieren en *in-vitro*-experimenten met menselijke levermicrosomen wezen erop dat ritonavir hoofdzakelijk een oxidatief metabolisme onderging. Vier ritonavirmetabolieten zijn geïdentificeerd bij mensen. De isopropylthiazoloxidatiemetaboliet (M-2) is de hoofdmetaboliet en heeft een antivirale activiteit die vergelijkbaar is met die van de moederverbinding. De AUC van de M-2-metaboliet was echter ongeveer 3% van de AUC van de moederverbinding.

Lage doseringen ritonavir bleken sterke effecten te hebben op de farmacokinetiek van andere proteaseremmers (en andere producten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden) en andere proteaseremmers kunnen de farmacokinetiek van ritonavir beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Eliminatie
Onderzoek bij mensen met radioactief gemerkt ritonavir toonde aan dat de uitscheiding van ritonavir hoofdzakelijk via het hepatobiliare systeem plaatsvindt; ongeveer 86% van de radioactieve stof werd teruggevonden in de feces, waarvan naar verwachting een gedeelte niet-opgenomen ritonavir is. In deze onderzoeken bleek de uitscheiding via de nieren geen belangrijke uitscheidingsroute te zijn. Dit kwam overeen met de waarnemingen bij dierproeven.

Speciale populaties
Er zijn geen klinisch significante verschillen in AUC of C_{max} opgemerkt tussen mannen en vrouwen. De farmacokinetische parameters van ritonavir waren niet statistisch significant geassocieerd met lichaamsgewicht of lean body mass. Ritonavir plasmablootstellingen bij patiënten van 50-70 jaar oud bij gebruik van een 100 mg dosis in combinatie met lopinavir of hogere doses in afwezigheid van andere proteaseremmers zijn vergelijkbaar met de blootstellingen die zijn geobserveerd bij jongere volwassenen.

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Na veelvoudige dosering met ritonavir bij gezonde vrijwilligers (tweemaal daags 500 mg) en patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh Class A en B, tweemaal daags 400 mg) was de blootstelling aan ritonavir na normalisering van de dosis niet significant verschillend tussen de twee groepen.

Patiënten met een nierfunctiestoornis
De farmacokinetische eigenschappen van ritonavir zijn niet bestudeerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Omdat echter de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, worden geen veranderingen in de totale lichaamsklaring verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetische parameters in steady state werden geëvalueerd bij met hiv geïnfecteerde kinderen ouder dan twee jaar die doses kregen toegediend vanaf 250 mg/m² tweemaal daags tot 400 mg/m² tweemaal daags. De ritonavirconcentraties verkregen na 350 tot 400 mg/m² tweemaal daags bij kinderen waren vergelijkbaar met verkregen concentraties bij volwassenen die 600 mg (ongeveer 330 mg/m²) tweemaal daags kregen toegediend. Over de doseringsgroepen was de orale klaring ($CL/F/m^2$) van ritonavir circa 1,5 tot 1,7 maal sneller bij kinderen boven de 2 jaar dan bij volwassen proefpersonen.

De farmacokinetische parameters van ritonavir in steady state werden beoordeeld bij met hiv geïnfecteerde kinderen jonger dan 2 jaar die doses kregen die varieerden van 350 tot 450 mg/m^2 tweemaal daags. De ritonavirconcentraties in dit onderzoek waren uiterst variabel en iets lager dan die verkregen bij volwassenen die 600 mg (circa 330 mg/m^2) tweemaal daags kregen. Over de doseringsgroepen nam de orale klaring van ritonavir ($CL/F/m^2$) af met de leeftijd, met mediane waarden van 9,0 $l/u/m^2$ bij kinderen jonger dan 3 maanden, 7,8 $l/u/m^2$ bij kinderen tussen de 3 en 6 maanden en 4,4 $l/u/m^2$ bij kinderen tussen de 6 en 24 maanden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doseringen bij dieren is vastgesteld dat de belangrijkste doelorganen de lever, de retina, de schildklier en de nieren zijn. De leverafwijkingen betroffen hepatocellulaire, biliaire en fagocytaire elementen en gingen gepaard met een stijging van de leverenzymen. Hyperplasie van het pigmentepitheel van de retina (RPE) en retinadegeneratie zijn waargenomen in alle knaagdierstudies die zijn uitgevoerd met ritonavir, maar niet bij honden. Ultrastructureel bewijs suggereert dat deze retina-afwijkingen een gevolg kunnen zijn van fosfolipidose. Klinische onderzoeken hebben echter geen bewijs opgeleverd voor door het geneesmiddel veroorzaakte oogafwijkingen bij mensen. Alle schildklierafwijkingen waren na het staken van de toediening van ritonavir reversibel. Klinisch onderzoek bij mensen heeft geen klinisch belangrijke veranderingen in de schildklierfunctieproeven aan het licht gebracht. Nierafwijkingen, waaronder degeneratie van de tubuli, chronische ontstekingen en proteïnurie, zijn waargenomen bij ratten en zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan een soort-specifieke spontane ziekte. Bovendien

werden bij klinisch onderzoek geen klinisch belangrijke nierafwijkingen waargenomen.

Bij ratten waargenomen toxische effecten op de ontwikkeling (embryosterfte, verminderd gewicht van de foetussen, vertraagde beenvorming en viscerale veranderingen, waaronder vertraagde testikelindaling) traden voornamelijk op bij een voor het moederdier toxische dosering. Toxische effecten op de ontwikkeling van konijnen (embryosterfte, kleinere worpen en een verminderd gewicht van de foetussen) traden op bij een voor het moederdier toxische dosis.

Ritonavir is noch mutageen, noch clastogeen gebleken in een serie van *in vitro* en *in vivo* proeven, waaronder de Ames bacterieel reverse mutatieproef waarbij gebruik wordt gemaakt van *S. typhimurium* en *E. coli*, de muis-lymfomaproef, de muis-micronucleusproef en chromosoomverstoringproeven in menselijke lymfocyten.

Uit langetermijnonderzoeken naar kankerverwekkende eigenschappen van ritonavir bij muizen en ratten is gebleken dat ritonavir mogelijk tumorverwekkend is bij deze dieren. Dit wordt niet relevant geacht voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

copovidon
sorbitanlauraat
watervrij colloïdaal siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.
Na vermenging met voedsel of vloeistoffen zoals beschreven in rubriek 4.2: binnen 2 uur gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30ºC.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachet van polyethyleen/aluminium/polyethyleentereftalaatfolie. 30 sachets per doos. In de verpakking zijn een mengbeker en twee gekalibreerde orale doseerspuiten van 10 ml meegeleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Voor meer informatie over de bereiding en toediening van Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik, wordt de patiënt of zorgverlener verwezen naar rubriek 3 van de bijsluiter.

<u>Toediening met voedsel</u>

- Schenk de volledige inhoud van elk sachet over een kleine hoeveelheid zacht voedsel heen, (zoals appelmoes of vanillevla). Eet al het vermengde zachte voedsel binnen 2 uur op.

<u>Toediening met vloeistof</u>
De volledige inhoud van elk sachet moet worden opgelost in 9,4 ml vloeistof (water, chocolademelk of flesvoeding) zodat een uiteindelijke concentratie van 10 mg per ml wordt bereikt. De patiënt/zorgverlener dient te worden geïnstrueerd om onderstaande aanwijzingen op te volgen:

- De orale doseerspuit en mengbeker moeten vóór het eerste gebruik worden gewassen met warm water en afwasmiddel, met water worden afgespoeld en vervolgens aan de lucht worden gedroogd.
- Zuig met de meegeleverde orale doseerspuit de 9,4 ml vloeistof op, verwijder de luchtbelletjes en breng de vloeistof over in de mengbeker. De hoeveelheden moeten in ml worden gemeten met behulp van de doseerspuit.
- Giet de volledige inhoud van 1 sachet (100 mg) in de mengbeker.
- Sluit het deksel en schud gedurende minimaal 90 seconden flink tot alle klontjes zijn verdwenen.
- Laat de vloeistof 10 minuten staan om de meeste belletjes te laten verdwijnen.
- Gebruik de meegeleverde orale doseerspuit om het voorgeschreven aantal ml te meten en toe te dienen (zie rubriek 4.2). Zorg ervoor dat u de luchtbelletjes verwijdert voordat u de dosis toedient.
- Als de poeder is gemengd, dient u de bereide suspensie binnen 2 uur te gebruiken.
- Gooi het mengsel dat eventueel in de mengbeker is achtergebleven weg.
- De orale doseerspuit en mengbeker moeten onmiddellijk na gebruik met warm water en afwasmiddel worden schoongemaakt.
- Als de doseerspuit breekt of moeilijker te gebruiken wordt, gooi de spuit dan weg en gebruik een nieuwe.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/016/009

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 1996
Datum van laatste verlenging: 26 augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit, ovaal en bedrukt met “NK” aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ritonavir is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van hiv-1 geïnfecteerde patiënten (volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ritonavir moet worden toegediend door artsen die ervaren zijn in de behandeling van hiv-infectie.

Ritonavir filmomhulde tabletten worden oraal toegediend en dienen met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Norvir filmomhulde tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gekauwd, gebroken of vermalen te worden.

<u>Dosering</u>

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker.

Wanneer ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker met andere proteaseremmers moet de Samenvatting van de Productkenmerken van de betreffende proteaseremmer worden geraadpleegd.

De volgende hiv-1 proteaseremmers zijn goedgekeurd voor gebruik met ritonavir als farmacokinetische versterker in de aangegeven doseringen.

Volwassenen
Amprenavir 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags
Atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags
Lopinavir mg in coformulering met ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg of 800 mg/200 mg
Saquinavir 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags bij ART-ervaren patiënten. Start bij ART-naïeve patiënten de behandeling met saquinavir 500 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen, daarna saquinavir 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags.

Tipranavir 500 mg tweemaal daags met ritonavir 200 mg tweemaal daags (tipranavir met ritonavir dient niet te worden gebruikt bij behandelings-naïeve patiënten).
Darunavir 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags bij antiretrovirale behandeling (ART)-ervaren patiënten. Darunavir 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags kan gebruikt worden bij sommige ART-ervaren patiënten. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor meer informatie over eenmaal daagse dosering bij ART-ervaren patiënten.
Darunavir 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags bij ART-naïeve patiënten.

Kinderen en adolescenten
Ritonavir wordt aanbevolen voor kinderen van twee jaar en ouder. Zie voor verdere dosisaanbevelingen de productinformatie van andere proteaseremmers die goedgekeurd zijn voor gelijktijdige toediening met ritonavir.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen
Omdat ritonavir primair wordt gemetaboliseerd door de lever kan ritonavir geschikt zijn voor voorzichtig gebruik als farmacokinetische versterker bij patiënten met nierinsufficiëntie afhankelijk van de specifieke proteaseremmer waarmee het gelijktijdig wordt toegediend. Omdat echter de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, wordt de afname van de totale lichaamsklaring niet verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Zie voor specifieke doseringsinformatie bij patiënten met een nierfunctiestoornis de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Leverfunctiestoornissen
Ritonavir moet niet worden gegeven als farmacokinetische versterker aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte, (zie rubriek 4.3). In afwezigheid van farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met stabiele ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh Grade C) zonder decompensatie is voorzichtigheid geboden als ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker, omdat verhoogde spiegels van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer kunnen optreden. Specifieke aanbevelingen voor gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn afhankelijk van de proteaseremmer waarmee het gelijktijdig wordt toegediend. De Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer moet worden bestudeerd op specifieke doseringsinformatie voor deze patiëntenpopulatie.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel

Volwassenen
De aanbevolen dosis van Norvir filmomhulde tabletten is tweemaal daags 600 mg (6 tabletten, in totaal 1200 mg per dag) oraal.

Het geleidelijk verhogen van de dosis ritonavir gedurende het begin van de therapie kan helpen om de tolerantie te verbeteren.
De behandeling dient te worden gestart met 300 mg (3 tabletten) tweemaal daags voor een periode van 3 dagen en verhoogd te worden met stappen van 100 mg (1 tablet) tweemaal daags tot 600 mg tweemaal daags binnen een periode van hoogstens 14 dagen. Patiënten dienen niet langer dan 3 dagen tweemaal daags 300 mg te krijgen.

Kinderen en adolescenten (2 jaar en ouder)
De aanbevolen dosering van Norvir bij kinderen is 350 mg/m² oraal tweemaal daags en dient niet meer te bedragen dan 600 mg tweemaal daags. Norvir dient te worden gestart met 250 mg/m² en te worden verhoogd in intervallen van 2 tot 3 dagen met 50 mg/m² tweemaal daags (zie de samenvatting van de productkenmerken van de Norvir 100 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik).

Voor oudere kinderen kan het mogelijk zijn om de onderhoudsdosering van de poeder voor suspensie voor oraal gebruik te vervangen door de tabletten.

Doseringsconversie van de poeder voor suspensie voor oraal gebruik naar tabletten voor kinderen

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik	**Dosering tabletten**
176 mg (17,6 ml) tweemaal daags	200 mg ‘s morgens en 200 mg ‘s avonds
262,5 mg (26,4 ml) tweemaal daags	300 mg ‘s morgens en 300 mg ‘s avonds
350 mg (35,0 ml) tweemaal daags	400 mg ‘s morgens en 300 mg ‘s avonds
438 mg (43,8 ml) tweemaal daags	500 mg ‘s morgens en 400 mg ‘s avonds
526 mg (52,6 ml) tweemaal daags	500 mg ‘s morgens en 500 mg ‘s avonds

Norvir wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar vanwege het gebrek aan gegevens omtrent de veiligheid en werkzaamheid.

Speciale populaties

Ouderen
Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat er geen doseringsaanpassing nodig is voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen
Momenteel zijn er geen specifieke gegevens over deze patiëntenpopulatie en daarom kunnen er geen specifieke doseringen aanbevolen worden. De renale klaring van ritonavir is te verwaarlozen; daarom wordt een afname van de totale lichaamsklaring niet verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Omdat ritonavir zich sterk bindt aan eiwitten, is het niet te verwachten dat het in belangrijke mate verwijderd zal worden door hemodialyse of peritoneale dialyse.

Leverfunctiestoornissen
Ritonavir wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en verwijderd.
Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat er geen aanpassing van de dosering nodig is bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).
Ritonavir mag niet aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie gegeven worden (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Norvir bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.
De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Als ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker van andere proteaseremmers moet u de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer raadplegen voor contra-indicaties.

Ritonavir dient niet te worden gegeven als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte.

Uit *in vitro* en *in vivo* onderzoek is gebleken dat ritonavir een krachtige remmer is van biotransformaties die tot stand komen via CYP3A en CYP2D6. De volgende geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd bij gebruik met ritonavir en tenzij anders aangegeven is de contra-indicatie gebaseerd op de mogelijkheid van ritonavir om het metabolisme van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te remmen, wat leidt tot een verhoogde blootstelling aan het gelijktijdig toegediende geneesmiddel en een risico op klinisch significante bijwerkingen.

Het enzym-modulerend effect van ritonavir kan dosisafhankelijk zijn. Voor sommige producten kunnen de contra-indicaties relevanter zijn als ritonavir gebruikt wordt als antiretroviraal middel dan wanneer ritonavir gebruikt wordt als een farmacokinetische versterker (bijv. rifabutine en voriconazol):

Geneesmiddelklasse	**Geneesmiddelen in de klasse**	**Rationale**
Spiegels van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verhoogd of verlaagd		
α_1-Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosin	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosin die kunnen leiden tot ernstige hypotensie (zie rubriek 4.5).
Analgetica	Pethidine, propoxyfeen	Verhoogde plasmaconcentraties van norpethidine en propoxyfeen. Daarbij is sprake van een verhoogd risico op ernstige ademhalingsdepressie of hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
Anti-angineus	Ranolazine	Verhoogde plasmaconcentraties van ranolazine wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
Oncolytica	Neratinib	Verhoogde plasmaconcentraties van neratinib wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties, inclusief hepatotoxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Venetoclax	Verhoogde plasmaconcentraties van venetoclax. Verhoogd risico op tumorlysissyndroom bij de startdosering en tijdens de titratiefase (zie rubriek 4.5).
Anti-aritmica	Amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine	Verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van aritmieën of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
Antibiotica	Fusidinezuur	Verhoogde plasmaconcentraties van fusidinezuur en ritonavir.
Antimycotica	Voriconazol	Gelijktijdig gebruik van ritonavir (400 mg tweemaal daags en meer) en voriconazol is gecontra-indiceerd als gevolg van een vermindering van de voriconazolplasmaconcentraties en een mogelijk verlies van effect (zie rubriek 4.5)

Antihistaminica	Astemizol, terfenadine	Verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige aritmieën als gevolg van het gebruik van deze middelen.
Anti-jicht	Colchicine	Kans op ernstige en/of levensbedreigende reacties bij patiënten met een nier- en/of leverstoornis (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Antimycobacteriële middelen	Rifabutine	Gelijktijdig gebruik van ritonavir (500 mg tweemaal daags) gedoseerd als antiretroviraal middel en rifabutine als gevolg van een toename van de rifabutine serumconcentraties en van het risico van bijwerkingen waaronder uveïtis (zie rubriek 4.4). De aanbevelingen betreffende het gebruik van ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker met rifabutine worden genoemd in rubriek 4.5
Antipsychotica/ Neuroleptica	Lurasidon	Verhoogde plasmaconcentraties van lurasidon wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Clozapine, pimozide	Verhoogde plasmaconcentraties van clozapine en pimozide. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
	Quetiapine	Verhoogde plasmaconcentraties van quetiapine, welke kunnen leiden tot coma. Gelijktijdige toediening met quetiapine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Ergotderivaten	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten, leidend tot acute ergottoxiciteit, waaronder vasospasme en ischemie.
GI-motiliteit agens	Cisapride	Verhoogde plasmaconcentraties van cisapride. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige aritmieën als gevolg van het gebruik van dit middel.
Lipide-modificerende middelen		
HMG Co-A Reductaseremmers	Lovastatine, simvastatine	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine en simvastatine; daarbij is sprake van verhoging van het risico van myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.5).
Microsomale transferproteïne (MTP)-remmer	Lomitapide	Verhoogde plasmaconcentraties van lomitapide (zie rubriek 4.5).
PDE5-remmer	Avanafil	Verhoogde plasmaconcentraties van avanafil (zie rubriek 4.4 en 4.5).

	Sildenafil	Alleen gecontra-indiceerd bij gebruik voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Verhoogde plasmaconcentraties van sildenafil. Daardoor wordt de kans op met sildenafil samenhangende bijwerkingen (waaronder hypotensie en syncope) verhoogd. Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor gelijktijdige toediening van sildenafil bij patiënten met erectiele disfunctie.
	Vardenafil	Verhoogde plasmaconcentraties van vardenafil (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Sedativa/hypnotica	Clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal midazolam en triazolam	Verhoogde plasmaconcentraties van clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal midazolam en triazolam. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van extreme sedatie en ademhalingsdepressie als gevolg van het gebruik van deze middelen. (Voor waarschuwing met betrekking tot parenterale toediening van midazolam, zie rubriek 4.5).
Ritonavir geneesmiddelspiegel verlaagd		
Kruidenpreparaat	sint-janskruid	Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum)* bevatten, als gevolg van het risico van verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van ritonavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ritonavir is geen geneesmiddel voor hiv-1 infectie of AIDS. Patiënten die ritonavir of een andere antiretrovirale behandeling krijgen kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-1 infectie blijven ontwikkelen.

Als ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker met andere proteaseremmers moeten de volledige details inzake de waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen die relevant zijn voor die specifieke proteaseremmer worden overwogen en daarom moet de Samenvatting van de productkenmerken voor die specifieke proteaseremmer worden geraadpleegd.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker

Patiënten met chronische diarree of slechte opname
Extra controle wordt aanbevolen als diarree optreedt. De relatief hoge frequentie van diarree tijdens de behandeling met ritonavir kan de absorptie en de werkzaamheid van ritonavir of andere gebruikte geneesmiddelen in gevaar brengen (door afname van de compliance). Ernstig aanhoudend braken en/of diarree geassocieerd met ritonavirgebruik zou ook de nierfunctie in gevaar kunnen brengen. Het is aan te raden om de nierfunctie te monitoren bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Hemofilie
Melding is gemaakt van een toename van bloedingen, met inbegrip van spontane hematomen in de huid en hemarthosen, bij patiënten met hemofilie type A en B die behandeld worden met proteaseremmers. Aan een aantal patiënten werd meer Factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of opnieuw ingezet als de behandeling was onderbroken. Een causaal verband wordt vermoed, hoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Patiënten met hemofilie moeten daarom op de hoogte worden gesteld van een mogelijke toename van bloedingen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Pancreatitis
Pancreatitis moet overwogen worden wanneer klinische verschijnselen (misselijkheid, overgeven, buikpijn) of abnormale labwaarden (zoals verhoogde serumlipase- of amylase-waarden) zich voordoen die op pancreatitis kunnen duiden. Patiënten waarbij zich deze symptomen voordoen, dienen onderzocht te worden en de behandeling met Norvir dient te worden beëindigd wanneer de diagnose pancreatitis wordt gesteld (zie rubriek 4.8).

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jiroveci* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) zijn gerapporteerd bij het ontstaan van immuunreconstitutie. De gerapporteerde latentietijd is echter meer variabel en de ziekten kunnen zich vele maanden na initiatie van de behandeling voordoen.

Leverziekte
Ritonavir dient niet te worden gegeven aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte(zie rubriek 4.2). Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld zijn met een antiretrovirale combinatietherapie lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen van de leverfunctie. Bij gelijktijdig toedienen van antiretrovirale therapie voor hepatitis B of C, verwijzen we u naar de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een eerder bestaande leverfunctiestoornis waaronder actieve chronische hepatitis hebben een verhoogd aantal leverfunctie afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten onder toezicht gehouden worden volgens de normale praktijk. Als er bewijs is van verslechtering van de leverziekte bij zulke patiënten, moet onderbreking of beëindiging van de behandeling worden overwogen.

Nierziekte
Omdat de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, wordt geen daling van de totale lichaamsklaring verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis(zie ook rubriek 4.2).

Bij klinische toepassingen met gebruik van tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF) is nierfalen, verslechtering van de nierfunctie, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder het syndroom van Fanconi) gemeld (zie rubriek 4.8).

Osteonecrose
Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

PR interval verlenging
Van ritonavir is bekend dat het bij sommige gezonde volwassenen een bescheiden asymptomatische verlenging van het PR interval veroorzaakt. Bij patiënten die ritonavir kregen zijn zeldzame meldingen gemaakt van tweede- of derdegraads atrioventriculair blok bij patiënten met onderliggende structurele hartproblemen en reeds bestaande geleidingssysteemafwijkingen en bij patiënten die geneesmiddelen kregen waarvan bekend is dat zij het PR interval verlengen (zoals verapamil of atazanavir). Norvir dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten (zie rubriek 5.1).

Interacties met andere geneesmiddelen

Ritonavir gedoseerd als een antiretroviraal middel

De volgende waarschuwingen en voorzorgen moeten in acht worden genomen wanneer ritonavir als antiretroviraal middel wordt gebruikt. Wanneer ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker op het 100 mg en 200 mg niveau kan niet worden aangenomen dat de volgende waarschuwingen en voorzorgen ook van toepassing zullen zijn. Wanneer ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker, moeten de volledige gegevens inzake de waarschuwingen en voorzorgen die relevant zijn voor die specifieke proteaseremmer worden overwogen en daarom moet de samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.4, voor die specifieke proteaseremmer worden geraadpleegd om te bepalen of de onderstaande informatie van toepassing is.

PDE5-remmers
Speciale voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het voorschrijven van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van erectiele disfunctie aan patiënten die ritonavir gebruiken. Gelijktijdige toediening van ritonavir met deze geneesmiddelen zal naar verwachting hun concentraties aanzienlijk verhogen en kan leiden tot met het gebruik samenhangende bijwerkingen zoals hypotensie en langdurige erectie (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van avanafil of vardenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van sildenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA reductaseremmers
De HMG-CoA reductaseremmers simvastatine en lovastatine zijn in hoge mate afhankelijk van CYP3A voor het metabolisme en daarom wordt gelijktijdig gebruik van ritonavir met simvastatine of lovastatine niet aanbevolen als gevolg van een verhoogd risico op myopathie waaronder rhabdomyolysis. Voorzichtigheid is ook geboden en dosisverlaging moet worden overwogen als ritonavir gelijktijdig wordt gebruikt met atorvastatine, dat in mindere mate wordt gemetaboliseerd door CYP3A. Hoewel rosuvastatine-eliminatie niet afhankelijk is van CYP3A, is een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik met ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het resultaat zijn van remming van een transportereiwit. Bij gebruik met ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als een antiretroviraal middel, dient de laagste dosis van atorvastatine of rosuvastatine te worden gegeven. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A en interacties met ritonavir worden niet verwacht. Indien behandeling met een HMG-CoA reductaseremmer geïndiceerd is, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Colchicine
Levensbedreigende en dodelijke geneesmiddelinteracties zijn gemeld bij patiënten die behandeld waren met colchicine en sterke CYP3A-remmers zoals ritonavir (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Digoxine
Speciale voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het voorschrijven van ritonavir aan patiënten die digoxine gebruiken, omdat verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van ritonavir met digoxine de digoxinespiegels verhoogt. De verhoogde digoxinespiegels kunnen in de loop van de tijd dalen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die reeds digoxine gebruiken wanneer met het gebruik van ritonavir wordt begonnen moet de dosis digoxine worden verminderd tot de helft van de normale dosering van de patiënt en moet de patiënt nauwgezetter gevolgd worden dan gebruikelijk gedurende een aantal weken na het initiëren van de gelijktijdige toediening van ritonavir en digoxine.

Bij patiënten die reeds ritonavir gebruiken wanneer met het gebruik van digoxine wordt begonnen, moet met de digoxine geleidelijker worden gestart dan gebruikelijk. De digoxinespiegels moeten intensiever worden gemonitord dan gebruikelijk gedurende deze periode, waarbij doseringsaanpassingen worden gedaan als dat nodig is, op basis van klinische en elektrocardiografische bevindingen en bevindingen inzake de digoxinespiegel.

Ethinyl estradiol
Barrière of niet-hormonale anticonceptiemethoden moeten worden overwogen bij het toedienen van ritonavir in therapeutische of lage doseringen omdat het waarschijnlijk is dat ritonavir het effect vermindert en het uteriene bloedingsprofiel verandert wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met estradiolbevattende anticonceptiva.

Glucocorticoiden
Gelijktijdig gebruik van ritonavir en fluticason of andere glucocorticoïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 wordt niet aanbevolen tenzij het potentiële profijt van de behandeling opweegt tegen het risico van de effecten van systemische corticosteroïden, waaronder het syndroom van Cushing en adrenale suppressie (zie rubriek 4.5).

Trazodon
Specifieke voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het voorschrijven van ritonavir aan patiënten die trazodon gebruiken. Trazodon is een CYP3A4 substraat en gelijktijdige toediening van ritonavir zal naar verwachting de trazodonspiegels verhogen. De bijwerkingen misselijkheid, duizeligheid, hypotensie en syncope zijn waargenomen bij enkele dosis interactie-onderzoek onder gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.5).

Rivaroxaban
Het wordt niet aanbevolen ritonavir te gebruiken bij patiënten die behandeld worden met rivaroxaban, omdat dit het risico op bloeding kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Riociguat
Gelijktijdig gebruik van ritonavir wordt niet aanbevolen als gevolg van een potentiële toename in riociguatblootstelling (zie rubriek 4.5).

Vorapaxar
Gelijktijdig gebruik van ritonavir wordt niet aanbevolen als gevolg van een potentiële toename in vorapaxarblootstelling (zie rubriek 4.5).

Bedaquiline
Sterke CYP3A4-remmers zoals proteaseremmers kunnen de blootstelling aan bedaquiline verhogen waardoor het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen mogelijk kan toenemen. Om die reden dient de combinatie van bedaquiline met ritonavir vermeden te worden. Als het voordeel echter opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.5 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).

Delamanid
Co-administratie van delamanid met een sterke CYP3A-remmer (ritonavir) kan de blootstelling aan de delamanid metaboliet, welke geassocieerd wordt met QTc-verlenging, verhogen. Als co-administratie van delamanid met lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt daarom zeer regelmatige ECG-monitoring aanbevolen gedurende de volledige behandelperiode met delamanid (zie rubriek 4.5 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker
De interactieprofielen van hiv-proteaseremmers, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, zijn afhankelijk van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Zie voor een beschrijving van de mechanismen en potentiële mechanismen die bijdragen aan het interactieprofiel van de proteaseremmers rubriek 4.5. Bestudeer ook de Samenvatting van de Productkenmerken voor de specifieke versterkte proteaseremmer.

Saquinavir
Doses ritonavir die hoger zijn dan 100 mg tweemaal daags mogen niet worden gebruikt. Hogere doses ritonavir blijken geassocieerd te zijn met een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Gelijktijdige toediening van saquinavir en ritonavir heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, voornamelijk diabetische ketoacidose en leveraandoeningen, met name bij patiënten met een reeds bestaande leverziekte. Saquinavir/ritonavir dient niet in combinatie met rifampicine te worden gegeven, vanwege het risico van ernstige levertoxiciteit (zich openbarend als verhoogde levertransaminases) wanneer de drie geneesmiddelen samen worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Tipranavir
Gelijktijdige toediening van tipranavir met 200 mg ritonavir is geassocieerd met meldingen van klinische hepatitis en leverdecompensatie, waaronder een aantal sterfgevallen. Extra oplettendheid is geboden bij patiënten met chronische hepatitis B of hepatitis C co-infectie, omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op hepatotoxiciteit.

Doseringen ritonavir die lager zijn dan tweemaal daags 200 mg moeten niet worden gebruikt, omdat deze het werkzaamheidsprofiel van de combinatie zouden kunnen veranderen.

Fosamprenavir
Gelijktijdige toediening van fosamprenavir met ritonavir bij doseringen hoger dan tweemaal daags 100 mg is niet klinisch beoordeeld. Het gebruik van hogere doseringen ritonavir kan het veiligheidsprofiel van de combinatie veranderen en wordt daarom niet aanbevolen.

Atazanavir: Gelijktijdige toediening van atazanavir met ritonavir bij doseringen hoger dan eenmaal daags 100 mg is niet klinisch beoordeeld. Het gebruik van hogere doseringen ritonavir zou het veiligheidsprofiel van atazanavir kunnen veranderen (cardiale effecten, hyperbilirubinemie) en wordt daarom niet aanbevolen. Alleen als atazanavir met ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz, kan een dosisverhoging van ritonavir naar 200 mg eenmaal daags worden overwogen. In dit geval wordt nauwkeurig toezicht dringend aanbevolen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van atazanavir voor verdere informatie.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel

Ritonavir heeft een hoge affiniteit voor verscheidene isovormen van cytochroom P450 (CYP) en remt mogelijk oxidatie met de volgende rangorde: CYP3A4>CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van ritonavir en geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van het andere geneesmiddel, wat het therapeutisch effect en de bijwerkingen van dit geneesmiddel zou kunnen versterken of verlengen. Voor bepaalde geneesmiddelen (bijv. alprazolam) kunnen de remmende effecten van ritonavir op CYP3A4 in de loop van de tijd afnemen. Ritonavir heeft ook een hoge affiniteit voor P-glycoproteïne en kan deze transporter remmen. Het remmend effect van ritonavir (met of zonder andere proteaseremmers) op de

P-gp activiteit kan in de loop van de tijd afnemen (bijv. digoxine en fexofenadine – zie onderstaande tabel "De effecten van ritonavir op niet-antiretrovirale geneesmiddelen"). Ritonavir kan de glucoronidatie en oxidatie door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 induceren, waardoor de biotransformatie van sommige geneesmiddelen die door deze pathways worden gemetaboliseerd wordt verhoogd, wat weer kan resulteren in een verminderde systemische blootstelling aan zulke geneesmiddelen, wat het therapeutisch effect kan verminderen of verkorten.

Belangrijke informatie inzake geneesmiddelinteracties wanneer ritonavir gebruikt wordt als een farmacokinetische versterker is ook opgenomen in de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Geneesmiddelen die de ritonavirconcentraties beïnvloeden

Door gelijktijdig gebruik met kruidenpreparaten die sint-janskruid *(Hypericum perforatum)* bevatten, kan de serumconcentratie van ritonavir afnemen. Dit wordt veroorzaakt door inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen door het sint-janskruid. Kruidenpreparaten met sint-janskruid mogen daarom niet met ritonavir worden gecombineerd.
Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, moet het gebruik van sint-janskruid worden gestaakt en de virusconcentratie zo mogelijk worden gecontroleerd.
Bij beëindiging van sint-janskruid kan de ritonavirspiegel stijgen. Mogelijk moet de dosis ritonavir worden aangepast. Het inducerende effect van sint-janskruid kan tot ten minste 2 weken na beëindiging ervan aanhouden (zie rubriek 4.3).

De serumconcentraties van ritonavir kunnen beïnvloed worden door bepaalde gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (bijv. delavirdine, efavirenz, fenytoïne en rifampicine). Deze interacties worden aangegeven in de onderstaande geneesmiddelinteractietabellen.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van ritonavir

Interacties tussen ritonavir en proteaseremmers, antiretrovirale middelen anders dan proteaseremmers en andere niet-antiretrovirale geneesmiddelen zijn aangegeven in de onderstaande tabellen. Deze lijst is niet bedoeld als allesomvattend of volledig. Raadpleeg de specifieke Samenvatting van de Productkenmerken.

Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met proteaseremmers

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis van gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)	Dosis NORVIR (mg)	Beoordeelde geneesmiddel	AUC	C_{min}
Amprenavir	600 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Amprenavir[1]	↑ 64%	↑ 5 voudig
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van amprenavir als gevolg van CYP3A4 remming. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van 600 mg amprenavir tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van amprenavir raadplegen.				
Atazanavir	300 elke 24 uur	100 elke 24 uur	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11 voudig
			Atazanavir[2]	↑ 2 voudig	↑ 3-7 voudig
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van atazanavir als gevolg van CYP3A4 remming. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van 300 mg atazanavir eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags bij eerder behandelde patiënten. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van atazanavir raadplegen.				

Darunavir	600, enkelvoudig	100 elke 12 uur	Darunavir	↑ 14 voudig	
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van darunavir als gevolg van CYP3A remming. Darunavir moet gegeven worden met ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Ritonavir doses hoger dan 100 mg tweemaal daags zijn niet onderzocht met darunavir. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir.				
Fosamprenavir	700 elke12 uur	100 elke 12 uur	Amprenavir	↑ 2,4 voudig	↑ 11 voudig
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van amprenavir (uit fosamprenavir) als gevolg van CYP3A4 remming. Fosamprenavir moet worden gegeven met ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags. Ritonavir doses hoger dan 100 mg tweemaal daags zijn niet bestudeerd met fosamprenavir. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van fosamprenavir raadplegen.				
Indinavir	800 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Indinavir[3]	↑ 178%	NB
			Ritonavir	↑ 72%	NB
	400 elke 12 uur	400 elke 12 uur	Indinavir[3]	↔	↑ 4 voudig
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van indinavir als gevolg van CYP3A4 remming. De juiste doses voor deze combinatie, met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, zijn niet bepaald. Minimaal profijt van ritonavir-gemedieerde farmacokinetische verbetering wordt bereikt met doses hoger dan 100 mg tweemaal daags. In gevallen van gelijktijdige toediening van ritonavir (100 mg tweemaal daags) en indinavir (800 mg tweemaal daags) is voorzichtigheid geboden omdat het risico van nefrolithiase kan zijn verhoogd.				
Nelfinavir	1250 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Nelfinavir	↑ 20-39%	NB
	750, enkelvoudig	500 elke 12 uur	Nelfinavir	↑ 152%	NB
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van nelfinavir als gevolg van CYP3A4 remming. De juiste doses voor deze combinatie, met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, zijn niet vastgesteld. Minimaal profijt van ritonavir-gemedieerde farmacokinetische verbetering wordt bereikt met doses hoger dan 100 mg tweemaal daags.				
Saquinavir	1000 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Saquinavir[4]	↑ 15-voudig	↑ 5-voudig
			Ritonavir	↔	↔
	400 elke 12 uur	400 elke12 uur	Saquinavir[4]	↑ 17-voudig	NB
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van saquinavir als gevolg van CYP3A4 remming. Saquinavir mag alleen worden gegeven in combinatie met ritonavir. Ritonavir 100 mg tweemaal daags met saquinavir 1000 mg tweemaal daags biedt systemische blootstelling aan saquinavir over 24 uur, vergelijkbaar met of groter dan de blootstelling die bereikt wordt met saquinavir 1200 mg driemaal daags zonder ritonavir. In een klinisch onderzoek waarin bij gezonde vrijwilligers de interactie van rifampicine 600 mg eenmaal daags en saquinavir 1000 mg met ritonavir 100 mg				

	tweemaal daags werd onderzocht, werd ernstige hepatocellulaire toxiciteit waargenomen met transaminaseverhogingen tot >20 maal de bovengrens van de normaalwaarde na 1 tot 5 dagen van gelijktijdige toediening. Vanwege het risico van ernstige levertoxiciteit, dient saquinavir/ritonavir niet in combinatie met rifampicine te worden gegeven. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van saquinavir raadplegen.				
Tipranavir	500 elke 12 uur	200 elke 12 uur	Tipranavir	↑ 11 voudig	↑ 29 voudig
			Ritonavir	↓ 40%	NB
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van tipranavir als gevolg van CYP3A remming. Tipranavir moet worden gegeven met een lage dosering ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Doses ritonavir lager dan 200 mg tweemaal daags mogen niet gebruikt worden met tipranavir omdat deze de werkzaamheid van de combinatie kunnen veranderen. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van tipranavir raadplegen.				

NB: Niet bepaald.

1. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 1200 mg amprenavir tweemaal daags alleen.
2. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 400 mg atazanavir eenmaal daags alleen.
3. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 800 mg indinavir driemaal daags alleen.
4. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 600 mg saquinavir driemaal daags alleen.

Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met andere antiretrovirale middelen dan proteaseremmers

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Beoordeeld geneesmiddel**	**AUC**	**C_{min}**
Didanosine	200 elke 12 uur	600 elke 12 uur 2 uur later	Didanosine	↓ 13%	↔
	Omdat wordt aanbevolen om ritonavir in te nemen met voedsel en didanosine op de lege maag moet worden ingenomen, moet 2,5 uur liggen tussen de doseringen. Dosisveranderingen zullen waarschijnlijk niet noodzakelijk zijn.				
Delavirdine	400 elke 8 uur	600 elke 12 uur	Delavirdine[1]	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
	Gebaseerd op vergelijking met historische gegevens leken de farmacokinetische gegevens van delavirdine niet te worden beïnvloed door ritonavir. Wanneer gebruikt in combinatie met delavirdine kan dosisvermindering van ritonavir worden overwogen.				
Efavirenz	600 elke 24 uur	500 elke 12 uur	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
	Een hogere frequentie van bijwerkingen (bijv. duizeligheid, misselijkheid, paresthesie) en afwijkende laboratoriumwaarden (verhoogde leverenzymen) zijn				

	waargenomen bij gelijktijdige toediening van efavirenz met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel.				
Maraviroc	100 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
	Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van maraviroc als gevolg van CYP3A remming. Maraviroc kan met ritonavir gegeven worden om de blootstelling aan maraviroc te verhogen. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van maraviroc.				
Nevirapine	200 elke 12 uur	600 elke 12 uur	Nevirapine	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
	Gelijktijdige toediening van ritonavir met nevirapine leidt niet tot klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetica van nevirapine of ritonavir.				
Raltegravir	400 eenmalig	100 elke 12 uur	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
	Gelijktijdige toediening van ritonavir en raltegravir resulteert in een lichte daling van de raltegravirspiegels				
Zidovudine	200 elke 8 uur	300 elke 6 uur	Zidovudine	↓ 25%	NB
	Ritonavir kan de glucuronidatie van zidovudine induceren, wat leidt tot licht verlaagde concentraties zidovudine. Dosisveranderingen behoren niet nodig te zijn.				
	NB: Niet bepaald 1. Gebaseerd op parallelgroepvergelijking.				

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Alfa$_1$-Adrenoreceptor-antagonist				
Alfuzosine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine en is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Amfetaminederivaten				
Amfetamine	Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel remt waarschijnlijk CYP2D6 en wordt daardoor verwacht de concentraties amfetamine en de derivaten daarvan te verhogen. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir (zie rubriek 4.4).			
Analgetica				
Buprenorfine	16, elke 24 uur,	100, elke 12 uur	↑ 57% ↑ 33% ↔	↑ 77% ↑ 108% ↔

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Norbuprenorfine Glucuronidemetabolieten				
	De toename in de plasmaspiegels van buprenorfine en zijn actieve metaboliet leidde niet tot klinisch significante farmacodynamische veranderingen in een populatie van opioïd-tolerante patiënten. Het is daarom mogelijk dat het niet nodig is om de dosis buprenorfine of ritonavir aan te passen, wanneer deze gelijktijdig gebruikt worden. Wanneer ritonavir gelijktijdig gebruikt wordt met een andere proteaseremmer en buprenorfine, moet de SPC van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer geraadpleegd worden voor specifieke doseringsinformatie.			
Pethidine, propoxyfeen	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van norpethidine en propoxyfeen en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als een antiretroviraal middel remt CYP3A4 en daarom wordt verwacht dat het de plasmaconcentraties fentanyl verhoogt. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen (waaronder ademhalingsdepressie) wordt aanbevolen wanneer fentanyl gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.			
Methadon[1]	5, enkele dosis	500 elke 12 uur,	↓ 36%	↓ 38%
	Een verhoogde dosis methadon kan noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker door de inductie van glucuronidatie. Dosisaanpassing moet worden overwogen op basis van de klinische reactie van de patiënt op de methadonbehandeling.			
Morfine	De morfinespiegels kunnen verlaagd worden als gevolg van inductie van glucuronidatie door gelijktijdig toegediende ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Anti-angineus				
Ranolazine	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van ranolazine toeneemt. Gelijktijdige toediening met ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Anti-aritmica				
Amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon en kinidine en is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Digoxine	0,5 enkelvoudige IV dosis	300, elke 12 uur, 3 dagen	↑ 86%	NB
	0,4 enkelvoudige orale dosis	200, elke 12 uur, 13 dagen	↑ 22%	↔
	Deze interactie kan het gevolg zijn van verandering van P-glycoproteïnegemedieerde digoxine efflux door ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Verhoogde digoxinespiegels waargenomen bij patiënten die ritonavir krijgen kunnen in de loop van de tijd dalen naarmate de inductie vordert (zie rubriek 4.4).			
Anti-astmamiddelen				
Theofylline[1]	3 mg/kg elke 8 uur	500 elke 12 uur	↓ 43%	↓ 32%
	Een verhoogde dosis theofylline kan vereist zijn wanneer gelijktijdig toegediende met ritonavir, door de inductie van CYP1A2.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Cytostatica en kinaseremmers				
Afatinib	20 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/1 uur van te voren	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/ gelijktijdig toedienen	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/6 uren later	↑ 11%	↑ 5%
	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) en acute P-gp-remming door ritonavir. De mate van de toename van de AUC en C_{max} is afhankelijk van het innamemoment van ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van afatinib met Norvir (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van afatinib). Controleer nauwlettend op afatinib gerelateerde bijwerkingen.			
Abemaciclib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A4 - remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van abemaciclib en Norvir moet vermeden worden. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, raadpleeg dan de Samenvatting van de Productkenmerken van abemaciclib voor de aanbevolen dosisaanpassing. Controleer nauwlettend op abemaciclib-gerelateerde bijwerkingen.			
Apalutamide	Apalutamide is een matige tot sterke CYP3A4-inductor en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan ritonavir en een mogelijk verlies van virologische respons. Bovendien kunnen serumconcentraties verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals insulten. Gelijktijdig gebruik van ritonavir en apalutamide wordt niet aanbevolen.			
Ceritinib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A en P-gp-remming door ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ceritinib met Norvir. Zie voor aanbevelingen m.b.t. dosisaanpassing de Samenvatting van de Productkenmerken van ceritinib. Controleer nauwlettend op ceritinib gerelateerde bijwerkingen.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met ritonavir, wat resulteert in de mogelijkheid van een toegenomen incidentie van bijwerkingen.			
Encorafenib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir, wat het risico op toxiciteit kan verhogen inclusief het risico op ernstige bijwerkingen, zoals verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van encorafenib en ritonavir moet vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en ritonavir moet worden gebruikt, moet de patiënt voor de veiligheid nauwlettend te worden gecontroleerd.			
Fostamatinib	Gelijktijdige toediening van fostamatinib en ritonavir kan de blootstelling aan de fostamatinib metaboliet R406 verhogen, wat leidt tot dosisgerelateerde bijwerkingen zoals hepatotoxiciteit, neutropenie, hypertensie of diarree. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van fostamatinib voor aanbevelingen voor dosisverlaging als dergelijke voorvallen optreden.			
Ibrutinib	Ibrutinib serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A remming door ritonavir, waardoor het risico op toxiciteit toeneemt, inclusief het risico op tumorlysissyndroom. Gelijktijdige toediening van ibrutinib en ritonavir dient vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en ritonavir moet gebruikt worden, dient de dosis ibrutinib te worden verlaagd tot 140 mg en de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op toxiciteit.			
Neratinib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A4-remming door ritonavir. Gelijktijdig gebruik van Norvir met neratinib is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke ernstige en/of levensbedreigende reacties waaronder hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Venetoclax	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir. Dit resulteert in een verhoogd risico op tumorlysissyndroom bij het starten van de dosering en tijdens de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.3 en de Samenvatting van de Productkenmerken van venetoclax). Voor patiënten die de dosisopbouwfase hebben afgerond en een stabiele dagelijkse venetoclax dosering krijgen, dient de venetoclax dosering te worden verlaagd met minimaal 75% wanneer ook sterke CYP3A-remmers worden gebruikt (zie doseringsinstructies in de Samenvatting van de Productkenmerken van venetoclax).			
Anticoagulantia				
Dabigatran etexilaat Edoxaban	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van P-gp-remming door ritonavir. Klinische monitoring en/of dosisverlaging van de directe orale anticoagulantia (DOAC) moet worden overwogen wanneer een DOAC getransporteerd door P-gp maar niet gemetaboliseerd door CYP3A4, waaronder dabigatran etexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Rivaroxaban	10, enkelvoudige dosis	600 elke 12 uur	↑ 153%	↑ 55%
	Remming van CYP3A en P-gp leidt tot verhoogde plasmaspiegels en farmacodynamische effecten van rivaroxaban wat het risico op bloeding kan verhogen. Daarom wordt het gebruik van ritonavir bij patiënten die behandeld worden met rivaroxaban niet aanbevolen.			
Vorapaxar	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van vorapaxar met Norvir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en de Samenvatting van de Productkenmerken van vorapaxar).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Warfarine S-Warfarine R-Warfarine	5, enkele dosis	400 elke 12 uur	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Inductie van CYP1A2 en CYP2C9 leidt tot afgenomen spiegels van R-warfarine, terwijl weinig farmacokinetisch effect wordt opgemerkt op S- Warfarine wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir. Gedaalde R-warfarinespiegels kunnen leiden tot verminderde anticoagulantie; daarom wordt aanbevolen dat de anticoagulantieparameters gemonitord worden wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker.			
Anti-epileptica				
Carbamazepine	Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en wordt daarom verwacht de plasmaconcentraties van carbamazepine te verhogen. Nauwgezette controle van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen indien carbamazepine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Divalproex, lamotrigine, fenytoïne	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel induceert oxidatie door CYP2C9 en glucuronidatie en de verwachting is daarom dat het de concentraties van anti-epileptica verlaagt. Nauwgezette monitoring van serumspiegels of therapeutische effecten wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir. Fenytoïne kan de serumspiegels van ritonavir verlagen.			
Antidepressiva				
Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline	Het is waarschijnlijk dat ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel CYP2D6 remt en de verwachting is daarom dat het de concentraties van imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine of sertraline verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses van ritonavir (zie rubriek 4.4).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Desipramine	100 enkelvoudige orale dosis	500 elke 12 uur	↑ 145%	↑ 22%
	De AUC en de C_{max} van de 2-hydroxy metaboliet werden met respectievelijk 15 en 67% verlaagd. Dosisvermindering van desipramine wordt aanbevolen wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel.			
Trazodon	50, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur	↑ 2,4-voudig	↑ 34%
	Een stijging in de incidentie van trazodongerelateerde bijwerkingen werd waargenomen bij gelijktijdige toediending met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Indien trazodon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir, moet bij gebruik van de combinatie voorzichtigheid worden betracht; trazodon initiëren in de laagste dosering en monitoren van de klinische respons en de verdraagbaarheid.			
Anti-jicht behandelingen				
Colchicine	Verwacht wordt dat de colchicineconcentraties stijgen wanneer het gelijktijdig met ritonavir wordt toegediend. Bij patiënten met een nier en/of leverstoornis die behandeld werden met colchicine en ritonavir (CYP3A4 en P-gp-remming) zijn levensbedreigende en dodelijke geneesmiddelinteracties gemeld (zie rubriek 4.3 en 4.4). Zie de voorschrijfinformatie van colchicine.			
Antihistaminica				
Astemizol, terfenadine	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine en het is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Fexofenadine	Ritonavir kan de P-glycoproteïnegemedieerde fexofenadine efflux wijzigen wanneer gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, wat leidt tot verhoogde concentraties fexofenadine. Verhoogde fexofenadinespiegels kunnen in de loop van de tijd dalen naarmate de inductie zich ontwikkelt.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Loratadine	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van loratadine verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer loratidine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Anti-infectiemiddelen				
Fusidinezuur	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van zowel fusidinezuur als ritonavir en het is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Rifabutine[1]	150 dagelijks	500 elke 12 uur	↑ 4-voudig	↑ 2,5-voudig
25-*O*-desacetyl rifabutine metaboliet			↑ 38-voudig	↑ 16-voudig
	Door de sterke stijging va de AUC van rifabutine is gelijktijdig gebruik van rifabutine met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). De verlaging van de dosis rifabutine tot 150 mg 3 maal per week kan geïndiceerd zijn voor bepaalde proteaseremmers wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir als een farmacokinetische versterker. De Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer moet worden geraadpleegd voor specifieke aanbevelingen. Officiële richtlijnen inzake de juiste behandeling van tuberculose bij hiv-geïnfecteerde patiënten moeten in de overweging worden meegenomen.			
Rifampicine	Hoewel rifampicine het metabolisme van ritonavir kan induceren, wijzen beperkte gegevens erop dat, wanneer hoge doses ritonavir (600 mg tweemaal daags) gelijktijdig worden toegediend met rifampicine, het additionele inducerende effect van rifampicine (naast dat van ritonavir zelf) klein is en mogelijk geen klinisch relevant effect heeft op de ritonavirconcentraties bij hoge-dosering ritonavirtherapie. Het effect van ritonavir op rifampicine is niet bekend.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Voriconazol	200 elke 12 uur	400 elke 12 uur	↓ 82%	↓ 66%
	200 elke 12 uur	100 elke 12 uur	↓ 39%	↓ 24%
	Gelijktijdig gebruik van ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel en voriconazol is **gecontra-indiceerd** als gevolg van verlaging van de voriconazolconcentraties (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker moet worden vermeden, tenzij een beoordeling van voordeel/risico-ratio voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.			
Atovaquone	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel induceert glucuronidatie en daarom wordt verwacht dat het de plasmaconcentraties van atovaquone verlaagt. Nauwgezette monitoring van de serumspiegels of het therapeutisch effect wordt aanbevolen indien atovaquone gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Bedaquiline	Er is geen interactiestudie met alleen ritonavir beschikbaar. In een interactiestudie met enkelvoudige dosis bedaquiline en meervoudige doses lopinavir/ritonavir, steeg de AUC van bedaquiline met 22 %. Deze stijging is waarschijnlijk te wijten aan ritonavir. Langer gelijktijdig toedienen kan tot een duidelijker effect leiden. Vanwege het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen dient gelijktijdige toediening te worden vermeden. Als het voordeel opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).			
Clarithromycine	500 elke 12 uur	200 elke 8 uur	↑ 77%	↑ 31%
14-OH clarithromycinemetaboliet			↓ 100%	↓ 99%

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
	Als gevolg van het grote therapeutisch venster van clarithromycine zou geen dosisverlaging nodig moeten zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. Clarithromycinedoses hoger dan 1 g per dag mogen niet gelijktijdig worden toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Voor patiënten met een verminderde nierfunctie moet een vermindering van de dosis clarithromycine worden overwogen. Voor patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min moet de dosis worden verminderd met 50%, voor patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min moet de dosis worden verminderd met 75%.			
Delamanid	Er is geen interactiestudie met alleen ritonavir beschikbaar. In een geneesmiddelinteractiestudie in gezonde vrijwilligers met tweemaal daags 100 mg delamanid en tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir gedurende 14 dagen, was de blootstelling van de delamanid metaboliet DM-6705 30% verhoogd. Als co-administratie van delamanid met ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt vanwege het risico op QTc-verlenging welke door DM-6705 kan optreden, zeer regelmatige ECG-monitoring gedurende de volledige behandelperiode met delamanid aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).			
Erythromycine, itraconazol	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en daardoor verhoogt het naar verwachting de plasmaconcentraties van erythromycine en itraconazol. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer erythromycine of itraconazol gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Ketoconazol	200 dagelijks	500 elke 12 uur	↑ 3,4-voudig	↑ 55%
	Ritonavir remt het CYP3A-gemedieerde metabolisme van ketoconazol. Als gevolg van een verhoogde incidentie van gastroïntestinale en hepatische bijwerkingen moet een dosisvermindering van ketoconazol worden overwogen wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker.			
Sulfamethoxazol/Trimethoprim[2]	800/160, enkelvoudige dosis	500 elke 12 uur	↓ 20% / ↑ 20%	↔

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
	Dosisverandering van sulfamethoxazol/trimethoprim tijdens gelijktijdige ritonavirbehandeling zou niet noodzakelijk moeten zijn.			
Antipsychotica/Neuroleptica				
Clozapine, pimozide	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening met ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van clozapine of pimozide en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Haloperidol, risperidon, thioridazine	Het is waarschijnlijk dat ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel CYP2D6 remt en de verwachting is daarom dat het de concentraties haloperidol, risperidon en thioridazine verhoogt. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir.			
Lurasidon	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van lurasidon toeneemt. Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Quetiapine	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van quetiapine toeneemt. Gelijktijdige toediening van Norvir en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het quetiapine-gerelateerde toxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.3).			
β2-agonisten (langwerkende)				
Salmeterol	Ritonavir remt CYP3A4 en als gevolg hiervan is een uitgesproken verhoging van de plasmaconcentratie van salmeterol te verwachten. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.			
Calciumkanaalantagonisten				
Amlodipine, diltiazem, nifedipine	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van calciumkanaalblokkers verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.			
Endotheline antagonisten				

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Bosentan	Gelijktijdige toediening van bosentan en ritonavir kan zorgen voor een stijging van de steady state maximumconcentratie (Cmax) en oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) van bosentan.			
Riociguat	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A en P-gp remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van riociguat met Norvir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van riociguat).			
Ergotderivaten				
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
GI motiliteit agens				
Cisapride	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van cisapride en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
HCV direct werkende antivirale middelen				
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege P-gp-, BCRP- en OATP1B-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir en Norvir wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op ALAT-verhogingen geassocieerd met verhoogde blootstelling aan glecaprevir.			
HCV-proteaseremmers				
Simeprevir	200 per dag	100 elke 12 uur	↑ 7,2-voudig	↑ 4,7-voudig
	Ritonavir verhoogt de plasmaconcentraties van simeprevir als gevolg van CYP3A4-remming. Gelijktijdige toediening van ritonavir en simeprevir wordt niet aanbevolen.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
HMG Co-A reductaseremmers				
Atorvastatine, Fluvastatine, Lovastatine, Pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine	De verwachting is dat HMG-CoA reductaseremmers die sterk afhankelijk zijn van het CYP3A metabolisme, zoals lovastatine en simvastatine, sterk verhoogde plasmaconcentraties hebben wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Omdat verhoogde concentraties lovastatine en simvastatine patiënten kunnen predisponeren voor myopathieën, waaronder rhabdomyolyse, is de combinatie van deze geneesmiddelen met ritonavir **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A voor zijn metabolisme. Hoewel rosuvastatine-eliminatie niet afhankelijk is van CYP3A, is een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik met ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het resultaat zijn van remming van een transportereiwit. Bij gebruik met ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel moeten de laagst mogelijke doses atorvastatine of rosuvastatine worden toegediend. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A en interacties worden niet verwacht met ritonavir. Indien behandeling met een HMG-CoA reductaseremmer geïndiceerd is, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen.			
Hormonale anticonceptiemiddelen				
Ethinylestradiol	50 µg enkelvoudige dosis	500 elke 12 uur	↓ 40%	↓ 32%
	Als gevolg van verlagingen van de ethinylestradiolconcentraties moeten barrière- of andere niet-hormonale methoden van anticonceptie worden overwogen bij gelijktijdig gebruik van ritonavir wanneer gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Het is waarschijnlijk dat ritonavir het uteriene bloedingsprofiel verandert en de effectiviteit van estradiol bevattende anticonceptiemiddelen vermindert (zie rubriek 4.4).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Immunosuppressiva				
Ciclosporine, tacrolimus, everolimus	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus of everolimus verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.			
Lipide-modificerende middelen				
Lomitapide	CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan lomitapide, waarbij sterke remmers de blootstelling ongeveer 27 maal verhogen. Vanwege CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties van lomitapide toenemen. Gelijktijdig gebruik van Norvir met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie Samenvatting van de Productkenmerken van lomitapide) (zie rubriek 4.3)			
Fosfodiësteraseremmers PDE5				
Avanafil	50, enkelvoudige dosis	600 elke12 uur	↑ 13-voudig	↑2.4-voudig
	Gelijktijdig gebruik van avanafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie sectie 4.3).			
Sildenafil	100, enkelvoudige dosis	500 elke 12 uur	↑ 11-voudig	↑ 4-voudig
	Gelijktijdig gebruik van sildenafil voor de behandeling van erectiele disfunctie met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker dient met voorzichtigheid te gebeuren en in geen geval moeten doseringen sildenafil hoger zijn dan 25 mg in 48 uur (zie ook rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van sildenafil met ritonavir is **gecontra-indiceerd** bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Tadalafil	20, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur	↑ 124%	↔
	Gelijktijdig gebruik van tadalafil voor de behandeling van erectiele disfunctie met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker moet voorzichtig geschieden met verlaagde doses van niet meer dan 10 mg tadalafil elke 72 uur met extra controle op bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Wanneer naast ritonavir ook tadalafil gebruikt wordt bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, controleer dan de Samenvatting van de Productkenmerken van tadalafil.			
Vardenafil	5, enkelvoudige dosis	600 elke 12 uur	↑ 49-voudig	↑ 13-voudig
	Gelijktijdig gebruik van vardenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Sedativa/hypnotica				
Clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal en parenteraal midazolam	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van clorazepaat, diazepam, estazolam en flurazepam en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). Midazolam wordt uitgebreid door CYP3A4 gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van Norvir kan een hoge toename in de concentratie van deze benzodiazepine veroorzaken. Er is geen geneesmiddelinteractiestudie uitgevoerd naar gelijktijdige toediening van Norvir met benzodiazepines. Gebaseerd op gegevens met betrekking tot andere CYP3A4-remmers, is de verwachting dat midazolamplasma-concentraties significant hoger zijn als midazolam oraal gegeven wordt. Daarom dient Norvir niet gelijktijdig met midazolam oraal te worden toegediend (zie rubriek 4.3), terwijl voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van Norvir met parenteraal midazolam. Gegevens van gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijke 3-4-voudige toename van midazolamplasmaspiegels. Als Norvir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dit op een Intensive Care afdeling (IC) te gebeuren of in een vergelijkbare opstelling met de verzekering van klinische controle binnen handbereik en geschikte medische behandeling in het geval van ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie. Met name als meer dan één enkelvoudige dosis midazolam wordt toegediend, dient dosisaanpassing van midazolam in overweging te worden genomen.			
Triazolam	0,125 enkelvoudige dosis	200, 4 doses	↑ >20 voudige	↑ 87%
	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van triazolam en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).			
Pethidine	50 orale enkelvoudige dosis	500 elke 12 uur	↓ 62%	↓ 59%
Norpethidine metaboliet			↑ 47%	↑ 87%

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
	Het gebruik van pethidine en ritonavir is **gecontra-indiceerd** als gevolg van de verhoogde concentraties van de metaboliet norpethidine, die zowel analgetische als CZS-stimulerende activiteit bezit. Verhoogde norpethidineconcentraties kunnen het risico van CZS-effecten (bijv. insulten) verhogen, zie rubriek 4.3.			
Alprazolam	1, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur, 2 dagen	↑ 2,5 voudig	↔
		500 elke 12 uur, 10 dagen	↓ 12%	↓ 16%
	Het alprazolammetabolisme was geremd na het starten van ritonavir. Na 10 dagen gebruik van ritonavir werd geen remmend effect van ritonavir waargenomen. Voorzichtigheid is geboden gedurende de eerste paar dagen wanneer alprazolam gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, voordat de inductie van het alprazolammetabolisme.			
Buspiron	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van buspiron verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer buspiron gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Slaapmiddelen				
Zolpidem	5	200, 4 doses	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpidem en ritonavir kunnen gelijktijdig worden toegediend met nauwgezette monitoring op excessieve sedatieve effecten.			
Stoppen met roken				
Bupropion	150	100 elke 12 uur	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 elke 12 uur	↓ 66%	↓ 62%

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
	Bupropion wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2B6. Gelijktijdig gebruik van bupropion met herhaalde doses ritonavir verlaagt waarschijnlijk de bupropionconcentraties. Van deze effecten wordt gedacht dat ze het gevolg zijn van inductie van het metabolisme van bupropion. Echter, omdat van ritonavir *in vitro* is aangetoond dat het CYP2B6 remt, dient de aanbevolen dosis bupropion niet overschreden te worden. In tegenstelling tot na langetermijngebruik van ritonavir, was er geen significante interactie met bupropion na kortetermijngebruik van lage doses ritonavir (200 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen). Dit suggereert dat de vermindering in bupropionconcentraties mogelijk pas enkele dagen na het begin van het gelijktijdige gebruik van ritonavir optreden.			
Steroïden				
Geïnhaleerde, injecteerbare of intranasale fluticasonpropionaat, budesonide, triamcinolon				
	Systemische corticosteroïde effecten zijn gemeld waaronder syndroom van Cushing en adrenale suppressie (in het bovengenoemde onderzoek was sprake van een daling van 86% van de plasmacortisolspiegels) bij patiënten die ritonavir kregen in combinatie met inhalatie- of intranasaal fluticasonpropionaat; soortgelijke effecten zouden ook kunnen optreden met andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A zoals bijv. Budesonide en triamcinolon. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker en deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële profijt van de behandeling opweegt tegen het risico van de effecten van systemische corticosteroïden (zie rubriek 4.4). Een dosisvermindering van het glucocorticoïd moet worden overwogen met nauwgezette monitoring van de lokale en systemische effecten of een overstap naar een glucocorticoïd dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijv. beclomethason). Bovendien kan in het geval van staken van de behandeling met glucocorticoïden progressieve dosisvermindering over een langere periode vereist zijn.			

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen				
Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	**Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)**	**Dosis NORVIR (mg)**	**Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel**	**Effect op C_{max} van gelijktijdig toegediend geneesmid-del**
Dexamethason	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van dexamethason zal verhogen. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer dexamethason gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Prednisolon	20	200 elke 12 uur	↑ 28%	↑ 9%
	Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer prednisolon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir. De AUC van de metaboliet prednisolon steeg met 37 en 28% na respectievelijk 4 en 14 dagen ritonavir.			
Schildklierhormoon vervangende behandeling				
Levothyroxine	Postmarketing zijn er gevallen gemeld die wijzen op een mogelijke interactie tussen ritonavir-bevattende producten en levothyroxine. Schildklierstimulerend hormoon (TSH) moet bij patiënten die behandeld worden met levothyroxine in ieder geval de eerste maand na het starten en/of stoppen van de lopinavir/ritonavir behandeling worden gecontroleerd.			
	NB: Niet bepaald 1. Gebaseerd op een parallelgroepvergelijking 2. Sulfamethoxazol werd gelijktijdig toegediend met trimethoprim.			

Cardiale en neurologische voorvallen zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van ritonavir met disopyramide, mexiletine of nefazodon. De mogelijkheid van een geneesmiddelinteractie kan niet worden uitgesloten.

Naast de bovengenoemde interacties dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van toegenomen toxische en therapeutische effecten als gevolg van verdringing uit de eiwitbinding van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, aangezien ritonavir in sterke mate gebonden is aan eiwitten.

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Belangrijke informatie met betrekking tot geneesmiddelinteracties bij gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt ook beschreven in de samenvatting van de productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Protonpompremmers en H_2-receptor antagonisten
Protonpompremmers en H_2-receptor antagonisten (bijv. omeprazol of ranitidine) kunnen de concentraties van gelijktijdig gebruikte proteaseremmers verminderen. Voor specifieke informatie betreffende invloed van gelijktijdig gebruik van maagzuurremmende middelen wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig gebruikte proteaseremmer. Uit

interactie-onderzoeken met door ritonavir versterkte proteaseremmers (lopinavir/ritonavir, atazanavir) blijkt dat gelijktijdig gebruik van omeprazol of rantinidine het effect van ritonavir als farmacokinetische versterker niet significant beïnvloedt, ondanks een kleine verandering in de blootstelling (ongeveer 6 - 18%).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een groot aantal (6100 levendgeborenen) zwangere vrouwen is blootgesteld aan ritonavir tijdens de zwangerschap, waarbij 2800 levendgeborenen werden blootgesteld gedurende het eerste trimester. Deze gegevens hebben voornamelijk betrekking op blootstellingen waarbij ritonavir als onderdeel van combinatietherapie werd gebruikt en niet in therapeutische doseringen, maar in lagere doseringen als farmacokinetische versterker voor andere proteaseremmers. Deze beperkte gegevens geven geen aanwijzingen voor een toename in de frequentie van aangeboren afwijkingen in vergelijking met waargenomen frequenties in bewakingssystemen voor aangeboren afwijkingen voor de hele populatie. Uit diergegevens is reproductietoxiciteit gebleken (zie 5.3). Norvir kan tijdens zwangerschap gebruikt worden wanneer dit klinisch nodig is.

Ritonavir heeft een ongunstige interactie met orale anticonceptiva (Oaks). Daarom dient gedurende de behandeling een alternatieve, effectieve en veilige methode van anticonceptie te worden gebruikt.

Borstvoeding
Beperkte gepubliceerde gegevens geven aan dat ritonavir in de moedermelk aanwezig is.

Er is geen informatie over het effect van ritonavir op de zuigeling die borstvoeding krijgt en de effecten van het geneesmiddel op de melkproductie. Vanwege de mogelijkheid voor (1) hiv-overdracht (bij hiv-negatieve zuigelingen), (2) het ontwikkelen van virale resistentie (bij hiv-positieve zuigelingen) en (3) ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, dienen vrouwen met hiv geen borstvoeding te geven aan hun kinderen gedurende de behandeling met Norvir om transmissie van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ritonavir op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierproeven wijzen niet op schadelijke effecten van ritonavir op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3)

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is een bekend ongewenst effect waarmee men rekening moet houden bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker zijn afhankelijk van de betreffende PI (proteaseremmer) die gelijktijdig wordt toegediend. Meer informatie over bijwerkingen vindt u in de SPC van de betreffende gelijktijdig toegediende PI.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring bij volwassen patiënten

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die ritonavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen kregen, waren maagdarmstelselaandoeningen (waaronder diarree,

misselijkheid, braken, buikpijn (boven en onder)), neurologische stoornissen (waaronder paresthesie en orale paresthesie) en moeheid/asthenie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen van een gemiddelde tot ernstige intensiteit en die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met ritonavir, zijn gemeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 en < 1/10); soms (≥ 1/1000 en < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 en < 1/1.000); niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens).

Bijwerkingen waarvoor als frequentie 'Niet bekend' is aangegeven, zijn bij post-marketing surveillance waargenomen.

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en post-marketing bij volwassen patiënten		
Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd hemoglobine, verlaagd aantal neutrofielen, verhoogd aantal eosinofielen, trombocytopenie
	Soms	Verhoogd aantal neutrofielen
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, inclusief urticaria en gezichtsoedeem
	Zelden	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, jicht, oedeem en perifeer oedeem, dehydratie (gewoonlijk samengaand met maagdarmstelselsymptomen)
	Soms	Diabetes mellitus
	Zelden	Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dysgeusie, orale en perifere paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie
	Vaak	Slapeloosheid, angst, verwarring, aandachtsstoornis, syncope, attaque
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zien
Hartaandoeningen	Soms	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, hypotensie waaronder orthostatische hypotensie, perifere kou
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Faryngitis, orofaryngeale pijn, hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak	Buikpijn (boven en onder), misselijkheid, diarree (waaronder ernstige diarree met een verstoorde elektrolytenbalans), braken, dyspepsie Anorexie, flatulentie, mondzweren, gastro-intestinale bloedingen, gastro-oesofageale refluxziekte, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatitis (waaronder verhoogd ASAT, ALAT, GGT), verhoogd bilirubine in het bloed (waaronder geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden	Pruritus, huiduitslag (waaronder erythemateuze en maculopapulaire uitslag) Acne Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Vaak	Artralgie en rugpijn Myositis, rhabdomyolyse, myalgie, myopathie/verhoogd CPK
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak Soms Niet bekend	Vaker plassen, verslechtering van de nierfunctie (bijv. oligurie, verhoogd creatinine) Acuut nierfalen Nefrolithiase
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Menorragie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vaak	Moeheid waaronder asthenie, blozen, het warm hebben Koorts, gewichtsverlies
Onderzoeken	Vaak Soms	Verhoogd amylase, verlaagd vrij en totaal thyroxine Verhoogd glucose, verhoogd magnesium, verhoogde alkalische fosfatase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Meer dan vijfvoudige verhogingen ten opzichte van de bovengrens van de normaalwaarden van lever transaminasen, klinische hepatitis en geelzucht zijn voorgekomen bij patiënten die met ritonavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen werden behandeld.

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv-geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie door asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) zijn ook gerapporteerd. De gerapporteerde latentietijd is echter meer variabel en de ziekten kunnen zich vele maanden na initiatie van de behandeling voordoen (zie rubriek 4.4).

Pancreatitis is waargenomen bij patiënten die met ritonavir worden behandeld, waaronder degenen die hypertriglyceridemie ontwikkelen. In sommige gevallen is dit fataal gebleken. Patiënten in een gevorderd stadium van hiv-ziekte lopen mogelijk risico op verhoogde triglyceriden en pancreatitis (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van Norvir bij kinderen van 2 jaar en ouder is vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen
Ervaringen bij mensen met acute overdosering van ritonavir zijn beperkt. Bij klinische onderzoeken werden paresthesieën geconstateerd bij één patiënt die gedurende twee dagen 1500 mg/dag ritonavir innam. De klachten verdwenen na een verlaging van de dosering. Een geval van nierfalen met eosinofilie is gerapporteerd.

De waargenomen symptomen van toxiciteit bij dieren (muizen en ratten) waren onder andere een verminderde activiteit, ataxie, dyspneu en tremoren.

Behandeling
Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering van ritonavir. De behandeling van een overdosering van ritonavir moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het monitoren van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt. Gezien het oplosbaarheidspatroon en de mogelijkheid van transintestinale eliminatie, zouden maagspoeling en toediening van geactiveerd houtskool deel kunnen uitmaken van de behandeling van een overdosering. Omdat ritonavir op grote schaal gemetaboliseerd wordt door de lever en sterk gebonden is aan eiwitten, is het niet te verwachten dat dialyse in belangrijke mate zal bijdragen aan de verwijdering van het geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antiviraal middel voor systemisch gebruik, proteaseremmers.
ATC code: J05AE03

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Farmacokinetische versterking door ritonavir is gebaseerd op de activiteit van ritonavir als krachtige remmer van het CYP3A-gemedieerde metabolisme. De mate van versterking hangt af van de stofwisselingsroute van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer en de impact van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer op het metabolisme van ritonavir. Maximale remming van het metabolisme van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer wordt in het algemeen bereikt door middel van een ritonavir dosering van dagelijks 100 mg tot 200 mg tweemaal daags en is afhankelijk van de proteaseremmer die gelijktijdig wordt toegediend. Zie rubriek 4.5 en de samenvatting van de productkenmerken van de betreffende proteaseremmers die gelijktijdig worden toegediend voor meer informatie over het effect van ritonavir op het metabolisme van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviral middel

Ritonavir is een oraal werkzame peptidomimetische remmer van de hiv-1 en hiv-2 aspartylproteasen. De remming van hiv-protease zorgt ervoor dat het enzym niet meer in staat is de *gag-pol*-polyproteïneprecursor te verwerken, wat leidt tot de productie van hiv-deeltjes met een onrijpe morfologie, die geen nieuwe serie infecties teweeg kunnen brengen. Ritonavir heeft een selectieve affiniteit voor hiv-protease en heeft een geringe remmende werking op humane aspartylproteasen.

Ritonavir was de eerste proteaseremmer (goedgekeurd in 1996) waarvan het effect werd aangetoond in een onderzoek met klinische eindpunten. Vanwege de metabolisme remmende eigenschappen van ritonavir is het gebruik als farmacokinetische versterker van andere proteaseremmers echter prevalent in de klinische praktijk (zie rubriek 4.2).

Effecten op het elektrocardiogram

Het QTcF interval is bestudeerd in een gerandomiseerd, placebo en actief (moxifloxacine 400 mg eenmaal daags) gecontroleerd cross-overonderzoek bij 45 gezonde vrijwilligers, met 10 metingen over 12 uur op dag 3. Het maximale gemiddelde (en hoogste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval) verschil in QTcF t.o.v. placebo was 5,5 (7,6) voor 400 mg ritonavir tweemaal daags. De blootstelling aan ritonavir op dag 3 was ongeveer 1,5 keer hoger dan de blootstelling, die werd waargenomen met 600 mg tweemaal daags in de steady state. Geen van de proefpersonen ondervond een verhoging in QTcF van ≥ 60 msec t.o.v. baseline of een QTcF interval dat de drempelwaarde van mogelijke klinische relevantie van 500 msec overschreed.

Een kleine verlenging van het PR interval werd ook gezien bij proefpersonen die ritonavir kregen in hetzelfde onderzoek op dag 3. De gemiddelde veranderingen van het PR interval t.o.v. baseline varieerden van 11,0 tot 24,0 msec in de 12 uur na de dosis. Het maximale PR interval was 252 msec en tweede- of derdegraads hartblok werd niet waargenomen (zie rubriek 4.4).

Resistentie

Tegen ritonavir resistente isolaten van hiv-1 zijn *in vitro* geselecteerd en geïsoleerd bij patiënten die zijn behandeld met therapeutische doses van ritonavir.

Vermindering van de antiretrovirale activiteit van ritonavir is voornamelijk geassocieerd met de proteasemutaties V82A/F/T/S en I84V. Ophoping van andere mutaties in het protease-gen (waaronder op de posities 20, 33, 36, 46, 54, 71 en 90) kan ook bijdragen aan de ritonavir-resistentie. In het algemeen geldt dat wanneer de mutaties die geassocieerd zijn met ritonavirresistentie zich ophopen, de gevoeligheid voor het selecteren van andere proteaseremmers kan afnemen vanwege kruisresistentie. U dient de Samenvatting van de productkenmerken van de andere proteaseremmers of de officiële voortdurend bijgewerkte updates te raadplegen voor de specifieke informatie met betrekking tot proteasemutaties die geassocieerd zijn met de verminderde respons op deze middelen.

Klinische farmacodynamische gegevens

De werking van ritonavir (alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen) op biologische markers van de ziekte, zoals het aantal CD4-cellen en viraal RNA, werd onderzocht in meerdere onderzoeken waarbij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten betrokken waren. De volgende onderzoeken zijn het meest van belang.

Gebruik bij volwassenen

Uit een vergelijkend onderzoek, voltooid in 1996, met ritonavir als toegevoegde therapie bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die eerder intensief met nucleoside analogen waren behandeld en een baseline CD4-celtelling ≤ 100 cellen/µl hadden, bleek een afname van de sterfte en de AIDS defining events. De gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline gezien over 16 weken voor hiv RNA-waarden was -0,79 $\log_{10}$ (maximale gemiddelde afname: 1,29 $\log_{10}$) in de ritonavirgroep, tegenover -0,01 $\log_{10}$ bij de controlegroep. De nucleosiden die het meest in dit onderzoek gebruikt zijn waren zidovudine, stavudine, didanosine en zalcitabine.

In een onderzoek, voltooid in 1996, bij patiënten met hiv-1 infectie in een minder vergevorderd stadium, (met een CD4 van 200-500 cellen/µl) die niet eerder behandeld waren met een antiretroviraal middel, resulteerde het gebruik van ritonavir alleen of in combinatie met zidovudine in een afname van de viral load in bloedplasma en een verhoogde CD4-telling. De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline gezien over 48 weken voor de hiv RNA-waarden was -0,88 $\log_{10}$ in de ritonavir-groep, tegenover -0,66 $\log_{10}$ bij de ritonavir+zidovudine-groep en -0,42 $\log_{10}$ bij de zidovudine-groep.

Voortzetting van de therapie met ritonavir dient te worden geëvalueerd op geleide van de viral load, vanwege de mogelijkheid van het ontstaan van resistentie zoals beschreven in rubriek 4.1.

Gebruik bij kinderen

Bij een open onderzoek, voltooid in 1998, bij hiv-geïnfecteerde, klinisch stabiele kinderen was er een significant verschil (p = 0,03) in de aantoonbare RNA spiegels ten gunste van triple therapie (ritonavir, zidovudine en lamivudine) na een behandeling van 48 weken.

Bij een onderzoek dat werd voltooid in 2003, kregen 50 met hiv-1 geïnfecteerde, proteaseremmer- en lamivudine-naïeve kinderen met een leeftijd tussen 4 weken en 2 jaar, ritonavir 350 of 450 mg/m^2 elke 12 uur, tegelijk toegediend met zidovudine 160 mg/m^2 elke 8 uur en lamivudine 4 mg/kg elke 12 uur. In intent-to-treat-analyses, bereikten 72% en 36% van de patiënten een reductie van plasma hiv-1 RNA van ≤ 400 kopieën/ml in respectievelijk de weken 16 en 104. De respons was vergelijkbaar voor beide doseringsregimes en voor het gehele leeftijdsbereik.

Bij een onderzoek dat werd voltooid in 2000, kregen 76 met hiv-1 geïnfecteerde kinderen met een leeftijd tussen 6 maanden en 12 jaar, die proteaseremmer- en lamivudine- en/of stavudine-naïef waren, elke 12 uur 350 of 450 mg/m^2 ritonavir tegelijk toegediend met lamivudine en stavudine. In intent-to-treat-analyses, bereikten respectievelijk 50% en 57% van de patiënten in de 350 en 450 mg/m^2 groepen een reductie van plasma hiv-1 RNA tot ≤ 400 kopieën/ml in week 48.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Er bestaat geen parenterale formulering van ritonavir. Daarom zijn de mate van absorptie en de absolute biologische beschikbaarheid niet vastgesteld. De farmacokinetiek van ritonavir tijdens een therapie met meervoudige doses zijn onderzocht bij niet-nuchtere hiv-positieve volwassen vrijwilligers. Bij meervoudige dosering is de accumulatie van ritonavir iets minder dan voorspeld aan de hand van één enkele dosis ten gevolge van een tijd- en dosis-gerelateerde toename van de schijnbare klaring (Cl/F). De minimale concentraties van ritonavir nemen af met het verstrijken van de tijd, mogelijk vanwege enzyminductie, maar leken zich na twee weken te stabiliseren. De tijd tot de maximale concentratie (T_{max}) bleef constant op ongeveer 4 uur, bij een stijgende dosis. De nierklaring was gemiddeld minder dan 0,1 l/uur en bleef relatief constant in het hele doseringsbereik.

In onderstaande tabel worden de farmacokinetische parameters die zijn waargenomen bij verschillende doseringsschema's van alleen ritonavir weergegeven. De plasmaconcentraties van ritonavir na toediening van één 100 mg tablet zijn vergelijkbaar met die van de 100 mg zachte gelatine capsule onder niet-nuchtere omstandigheden.

Doseringsschema Ritonavir					
	100 mg 1x per dag	100 mg 2x per dag[1]	200 mg 1 x per dag	200 mg 2x per dag	600 mg 2x per dag
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
$AUC_{12 \text{ or } 24}$ (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{½}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5
Cl/F (l/u)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

[1] De waarden worden als geometrische gemiddelden weergegeven. Opmerking: ritonavir werd na de maaltijd toegediend bij alle doseringsschema's.

De effecten van voedsel op de orale absorptie
De biologische beschikbaarheid van de Norvir tablet wordt door voedsel lichtelijk verminderd. Toediening van een enkele dosis van 100 mg Norvir per tablet tijdens een maaltijd met gemiddeld vetgehalte (857 kcal, 31% calorieën uit vet) of een hoog vetgehalte (907 kcal, 52% calorieën uit vet) werd geassocieerd met een gemiddelde afname van de AUC en C_{max} van ritonavir met 20-23%.

Distributie
Het schijnbare verdelingsvolume (V_B/F) van ritonavir is ongeveer 20-40 liter na één enkele dosis van 600 mg. De eiwitbinding van ritonavir in menselijk plasma is ongeveer 98-99% en is constant over de concentratiereeks van 1,0 - 100 µg/ml. Ritonavir bindt zowel aan menselijk alfa 1-zuur-glycoproteïne (AAG) als aan humaan serumalbumine (HSA) met een vergelijkbare affiniteit.

Weefselverdelingsonderzoek met ^{14}C-gemerkt ritonavir bij ratten toonde aan dat de lever, de bijnieren, de pancreas, de nieren en de schildklier de hoogste ritonavirconcentraties vertonen. De verhouding weefsel/plasma van ongeveer 1 die gemeten is in lymfeklieren van ratten doet veronderstellen dat ritonavir zich over het lymfatisch weefsel verdeelt. De penetratie van ritonavir in de hersenen is minimaal.

Biotransformatie
Ritonavir blijkt door het cytochroom P450-systeem in de lever uitgebreid gemetaboliseerd te worden, hoofdzakelijk door de CYP3A-isozym familie en in mindere mate door CYP2D6. Onderzoek bij dieren en *in vitro* experimenten met menselijke levermicrosomen wezen erop dat ritonavir hoofdzakelijk een oxidatief metabolisme onderging. Vier ritonavirmetabolieten zijn geïdentificeerd bij mensen. De isopropylthiazoloxidatiemetaboliet (M-2) is de hoofdmetaboliet en heeft een antivirale activiteit die vergelijkbaar is met die van de moederverbinding. De AUC van de M-2-metaboliet was echter ongeveer 3% van de AUC van de moederverbinding.

Lage doseringen ritonavir bleken sterke effecten te hebben op de farmacokinetiek van andere proteaseremmers (en andere producten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden) en andere proteaseremmers kunnen de farmacokinetiek van ritonavir beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Eliminatie
Onderzoek bij mensen met radioactief gemerkt ritonavir toonde aan dat de uitscheiding van ritonavir hoofdzakelijk via het hepatobiliare systeem plaatsvindt; ongeveer 86% van de radioactieve stof werd teruggevonden in de feces, waarvan naar verwachting een gedeelte niet-opgenomen ritonavir is. In deze onderzoeken bleek de uitscheiding via de nierengeen belangrijke uitscheidingsroute te zijn. Dit kwam overeen met de waarnemingen bij dierproeven.

Speciale populaties
Er zijn geen klinisch significante verschillen in AUC of C_{max} opgemerkt tussen mannen en vrouwen.

De farmacokinetische parameters van ritonavir waren niet statistisch significant geassocieerd met lichaamsgewicht of lean body mass. Ritonavir plasmablootstellingen bij patiënten van 50-70 jaar oud bij gebruik van een 100 mg dosis in combinatie met lopinavir of hogere doses in afwezigheid van andere proteaseremmers zijn vergelijkbaar met de blootstellingen die zijn geobserveerd bij jongere volwassenen.

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Na veelvoudige dosering met ritonavir bij gezonde vrijwilligers (tweemaal daags 500 mg) en patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh Class A en B, tweemaal daags 400 mg) was de blootstelling aan ritonavir na normalisering van de dosis niet significant verschillend tussen de twee groepen.

Patiënten met een nierfunctiestoornis
De farmacokinetische parameters van ritonavir zijn niet bestudeerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Omdat echter de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, worden geen veranderingen in de totale lichaamsklaring verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetische parameters in steady state werden geëvalueerd bij met hiv geïnfecteerde kinderen ouder dan twee jaar die doses kregen toegediend vanaf 250 mg/m² tweemaal daags tot 400 mg/m² tweemaal daags. De ritonavirconcentraties verkregen na 350 tot 400 mg/m² tweemaal daags bij kinderen waren vergelijkbaar met verkregen concentraties bij volwassenen die 600 mg (ongeveer 330 mg/m²) tweemaal daags kregen toegediend. Over de doseringsgroepen was de orale klaring (CL/F/m^2) van ritonavir circa 1,5 tot 1,7 maal sneller bij kinderen boven de 2 jaar dan bij volwassen proefpersonen.

De farmacokinetische parameters van ritonavir in steady state werden beoordeeld bij met hiv geïnfecteerde kinderen jonger dan 2 jaar die doses kregen die varieerden van 350 tot 450 mg/m^2 tweemaal daags. De ritonavirconcentraties in dit onderzoek waren uiterst variabel en iets lager dan die verkregen bij volwassenen die 600 mg (circa 330 mg/m^2) tweemaal daags kregen. Over de doseringsgroepen nam de orale klaring van ritonavir (CL/F/m^2) af met de leeftijd, met mediane waarden van 9,0 l/u/m^2 bij kinderen jonger dan 3 maanden, 7,8 l/u/m^2 bij kinderen tussen de 3 en 6 maanden en 4,4 l/u/m^2 bij kinderen tussen de 6 en 24 maanden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doseringen bij dieren is vastgesteld dat de belangrijkste doelorganen de lever, de retina, de schildklier en de nieren zijn. De leverafwijkingen betroffen hepatocellulaire, biliaire en fagocytaire elementen en gingen gepaard met een stijging van de leverenzymen. Hyperplasie van het pigmentepitheel van de retina (RPE) en retinadegeneratie zijn waargenomen in alle knaagdierstudies die zijn uitgevoerd met ritonavir, maar niet bij honden. Ultrastructureel bewijs suggereert dat deze retina-afwijkingen een gevolg kunnen zijn van fosfolipidose. Klinische onderzoeken hebben echter geen bewijs opgeleverd voor door het geneesmiddel veroorzaakte oogafwijkingen bij mensen. Alle schildklierafwijkingen waren na het staken van de toediening van ritonavir reversibel. Klinisch onderzoek bij mensen heeft geen klinisch belangrijke veranderingen in de schildklierfunctieproeven aan het licht gebracht. Nierafwijkingen, waaronder degeneratie van de tubuli, chronische ontstekingen en proteïnurie, zijn waargenomen bij ratten en zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan een soort-specifieke spontane ziekte. Bovendien werden bij klinisch onderzoek geen klinisch belangrijke nierafwijkingen waargenomen.

Bij ratten waargenomen toxische effecten op de ontwikkeling (embryosterfte, verminderd gewicht van de foetussen, vertraagde beenvorming en viscerale veranderingen, waaronder vertraagde testikelindaling) traden voornamelijk op bij een voor het moederdier toxische dosering. Toxische effecten op de ontwikkeling van konijnen (embryosterfte, kleinere worpen en een verminderd gewicht van de foetussen) traden op bij een voor het moederdier toxische dosis.

Ritonavir is noch mutageen, noch clastogeen gebleken in een serie van *in vitro* en *in vivo* proeven,

waaronder de Ames bacterieel reverse mutatie proef waarbij gebruik wordt gemaakt van *S. typhimurium* en *E. coli*, de muis-lymfoma proef, de muis-micronucleus proef en chromosoomverstoring proeven in menselijke lymfocyten.

Uit lange-termijn onderzoeken naar kankerverwekkende eigenschappen van ritonavir bij muizen en ratten is gebleken dat ritonavir mogelijk tumorverwekkend is bij deze dieren. Dit wordt niet relevant geacht voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet:
Copovidon
Sorbitanlauraat
Calciumwaterstoffosfaat, anhydraat
Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling:
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Macrogolen
Hydroxypropylcellulose
Talk
Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Norvir tabletten worden geleverd in witte flessen van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE), afgesloten met polypropyleen doppen.

Norvir tabletten worden in drie verpakkingsgrootten geleverd:
- 1 fles met 30 tabletten
- 1 fles met 60 tabletten
- multipack met 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale instructies.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/016/005-007

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 1996
Datum van laatste verlenging: 26 augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Filmomhulde tabletten en poeder voor suspensie voor oraal gebruik

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

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik

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

of

AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 SNC, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italië.

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

NORVIR POEDER VOOR SUSPENSIE VOOR ORAAL GEBRUIK– Buitenverpakking met 30 sachets die elk 100 mg ritonavir bevatten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir 100 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik
ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke sachet bevat 100 mg ritonavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 sachets poeder voor suspensie voor oraal gebruik
Buitenverpakking bevat ook 1 mengbeker en 2 doseerspuiten voor oraal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/016/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Norvir 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

NORVIR POEDER VOOR SUSPENSIE VOOR ORAAL GEBRUIK- Tekst voor sachetetiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Norvir 100 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik
ritonavir
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

NORVIR FILMOMHULDE TABLETTEN – Buitenverpakking met blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir 100 mg filmomhulde tabletten
ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg ritonavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Norvir tabletten dienen met wat voedsel te worden ingenomen.
De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gekauwd, gebroken of fijngemalen te worden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Kindveilige dop

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Norvir 100 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

NORVIR FILMOMHULDE TABLETTEN - Tekst voor flesetiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir 100 mg filmomhulde tabletten
ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg ritonavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
NORVIR FILMOMHULDE TABLETTEN– Multipack van 90 (3 flessen van 30) filmomhulde tabletten met blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir 100 mg filmomhulde tabletten
ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg ritonavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multipack: 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Norvir tabletten dienen met wat voedsel te worden ingenomen.
De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gekauwd, gebroken of fijngemalen te worden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Kindveilige dop

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/016/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Norvir 100 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

NORVIR FILMOMHULDE TABLETTEN TEKST VOOR FLESETIKET – 3 FLESSEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir 100 mg filmomhulde tabletten
ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg ritonavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/016/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Norvir 100 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik
ritonavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:
1. Wat is Norvir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Norvir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Norvir bevat de werkzame stof ritonavir. Norvir is een proteaseremmer die gebruikt wordt om een hiv-infectie onder controle te krijgen/houden. Norvir wordt gebruikt in combinatie met andere anti-hiv-geneesmiddelen (antiretrovirale middelen) om uw hiv-infectie onder controle te houden. Uw arts zal met u bespreken welke combinatie van geneesmiddelen het beste voor u is.

Norvir wordt gebruikt door kinderen van 2 jaar of ouder, jongeren tot 18 jaar en volwassenen die geïnfecteerd zijn met hiv, het virus dat aids veroorzaakt.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U heeft een ernstige leveraandoening.

- U gebruikt op dit moment één van onderstaande geneesmiddelen:
  - astemizol of terfenadine (vaak gebruikt om allergische verschijnselen te behandelen – deze geneesmiddelen zijn mogelijk zonder recept verkrijgbaar);
  - amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine (gebruikt om onregelmatige hartslag te corrigeren);
  - dihydro-ergotamine, ergotamine (gebruikt voor de behandeling van migraine);
  - ergonovine, methylergonovine (gebruikt voor het stoppen van overmatige bloeding die kan optreden na een bevalling of een abortus);
  - clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam of oraal (in te nemen door de mond) midazolam (gebruikt om te helpen bij slapen en/of voor het verlichten van angst);
  - clozapine, pimozide (gebruikt om abnormale gedachten of gevoelens te behandelen);
  - quetiapine (gebruikt om schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie te behandelen);
  - lurasidon (gebruikt om depressie te behandelen);

- ranolazine (gebruikt om chronische pijn op de borst [angina pectoris] te behandelen);
- pethidine, propoxyfeen (gebruikt voor het verlichten van pijn);
- cisapride (gebruikt voor het verlichten van bepaalde maagklachten);
- rifabutine (gebruikt om bepaalde infecties te voorkomen/behandelen)*;
- voriconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen)*;
- simvastatine, lovastatine (gebruikt voor het verlagen van het cholesterol in het bloed);
- neratinib (gebruikt voor het behandelen van borstkanker);
- lomitapide (gebruikt voor het verlagen van het cholesterol in het bloed);
- alfusozine (gebruikt voor het behandelen van een vergrote prostaat);
- fusidinezuur (gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties);
- sildenafil als u lijdt aan een longziekte die pulmonale arteriële hypertensie wordt genoemd, die het ademen moeilijk maakt. Patiënten zonder deze ziekte kunnen sildenafil gebruiken voor impotentie (erectiestoornis) onder toezicht van hun arts (zie rubriek "**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**");
- avanafil of vardenafil (gebruikt om erectiestoornis te behandelen);
- colchicine (gebruikt voor het behandelen van jicht) als u nier- en/of leverproblemen heeft (zie rubriek "**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**";
- producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, omdat dit ervoor kan zorgen dat Norvir niet meer goed werkt. Sint-janskruid wordt vaak gebruikt in kruidengeneesmiddelen die u zelf kunt kopen.

* Uw arts kan besluiten dat u rifabutine en/of voriconazol kunt gebruiken met een boosterdosis (lagere dosis) Norvir, maar een volledige dosis Norvir moet niet in combinatie met deze twee geneesmiddelen gebruikt worden.

Indien u momenteel één van deze geneesmiddelen gebruikt, vraag dan uw arts naar de mogelijkheid om over te stappen naar een ander geneesmiddel terwijl u Norvir gebruikt.

Lees ook de lijst met geneesmiddelen onder "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen" voor het gebruik met bepaalde andere geneesmiddelen die extra voorzichtigheid vereisen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Belangrijke informatie

- Wanneer Norvir in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen wordt ingenomen, is het belangrijk dat u ook de met deze andere geneesmiddelen meegeleverde bijsluiters goed leest. Er kan aanvullende informatie in deze bijsluiters staan over situaties waarin Norvir niet gebruikt mag worden. Raadpleeg uw arts of apotheker als u vragen hebt over Norvir (ritonavir) of de andere voorgeschreven geneesmiddelen.
- Norvir geneest hiv-infectie of aids niet.
- Mensen die Norvir innemen kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere aandoeningen krijgen die verband houden met hiv-infectie of aids. Het is daarom belangrijk dat u onder toezicht van uw arts blijft terwijl u Norvir gebruikt.

Vertel het uw arts als u één van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad:

- Een voorgeschiedenis van **leverziekte**.
- **Hepatitis B of C** en als u behandeld bent met een combinatie van antiretrovirale middelen, omdat u dan een grotere kans heeft op ernstige en mogelijk levensbedreigende reacties door het effect op de lever. Het kan nodig zijn om regelmatig bloedtests uit te voeren om te controleren of uw lever nog goed werkt.
- **Hemofilie**, omdat verhoogde bloeding is gerapporteerd bij patiënten met hemofilie die dit type geneesmiddelen (proteaseremmers) innamen. De reden hiervan is niet bekend. Het kan nodig zijn

dat u extra geneesmiddelen nodig heeft om uw bloed te laten stollen (factor VIII), om eventuele bloedingen onder controle te krijgen/houden.
- **Erectiestoornis**, omdat geneesmiddelen om erectiestoornis te behandelen verlaagde bloeddruk en langdurige erectie kunnen veroorzaken.
- **Diabetes**, omdat er bij sommige patiënten die proteaseremmers gebruiken meldingen zijn geweest van verslechtering of ontwikkeling van diabetes (diabetes mellitus).
- **Nierziekte,** omdat uw arts mogelijk de dosis van uw andere geneesmiddelen (zoals proteaseremmers) wil nakijken.

Vertel het uw arts als u last krijgt van:

- **Diarree of overgeven** die niet verbetert (aanhoudend), omdat dit de werking van de geneesmiddelen die u slikt kan verminderen.
- **Zich ziek voelen** (misselijkheid), **overgeven** of **buikpijn** hebben, omdat dat tekenen kunnen zijn van ontsteking van de alvleesklier (alvleesklierontsteking). Sommige patiënten die Norvir innemen krijgen ernstige problemen met hun alvleesklier. Vertel het uw arts zo snel mogelijk als dit op u van toepassing is.
- **Symptomen van infectie** – vertel het uw arts onmiddellijk. Sommige patiënten met gevorderde hiv-infectie (aids) die dan anti-hiv-therapie starten kunnen symptomen ontwikkelen van infecties die zij in het verleden hebben gehad, zelfs als zij niet weten dat ze die gehad hebben. Men denkt dat dit gebeurt omdat de immuunrespons (afweerreactie) van het lichaam verbetert en het lichaam helpt om deze infecties te bestrijden.
  Naast opportunistische infecties, kunnen auto-immuunziekten (een conditie die optreedt wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) zich voordoen nadat u begonnen bent met innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen opkomen vele maanden nadat u begonnen bent met de behandeling. Wanneer u enig symptoom van infectie waarneemt of wanneer u andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte beginnend aan de handen en voeten die uitstraalt naar de romp van het lichaam, hartkloppingen, tremor of hyperactiviteit opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts voor de benodigde behandeling.
- **Stijfheid en pijn in de gewrichten** (met name in de heup, knie en schouder) en moeilijkheden bij bewegen. Vertel het uw arts omdat dit een teken kan zijn van een ziekte die botten kan afbreken (osteonecrose). Sommige patiënten die meerdere antiretrovirale middelen gebruiken, kunnen deze ziekte ontwikkelen.
- **Spierpijn, gevoeligheid of zwakte**, met name in combinatie met antiretrovirale therapie met proteaseremmers en nucleoside-analogen. In zeldzame gevallen waren deze spierafwijkingen ernstig. (Zie rubriek 4. **Mogelijke bijwerkingen**).
- **Duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, flauwvallen of abnormale hartslag.** Sommige patiënten die Norvir innemen, kunnen veranderingen ervaren in het elektrocardiogram (ECG). Informeer uw arts als u een hartafwijking of een geleidingsstoornis heeft.
- Als u enige andere gezondheidsproblemen heeft, bespreek dit dan zo snel mogelijk met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Norvir wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Norvir nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Een aantal geneesmiddelen mag u helemaal niet gebruiken in combinatie met Norvir. Deze zijn genoemd in rubriek 2, onder “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”. Er zijn ook geneesmiddelen die alleen gebruikt kunnen worden onder bepaalde omstandigheden zoals hieronder beschreven.

De volgende waarschuwingen zijn van toepassing wanneer Norvir als volledige dosis wordt ingenomen. Deze waarschuwingen kunnen ook van toepassing zijn wanneer Norvir wordt gebruikt in een lagere dosis (als booster) in combinatie met andere geneesmiddelen.

Vertel het uw arts als u één van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt, omdat extra voorzichtigheid moet worden betracht.

- **Sildenafil of tadalafil** voor impotentie (erectiestoornis). De dosis en/of frequentie van gebruik van deze geneesmiddelen zouden mogelijk verlaagd moeten worden om bloeddrukverlaging en langdurige erectie te vermijden. U moet Norvir niet in combinatie met sildenafil innemen als u lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie (zie ook rubriek 2. **Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**). Vertel het uw arts wanneer u tadalafil neemt tegen pulmonale arteriële hypertensie.
- **Colchicine** (voor jicht), omdat Norvir de concentratie van dit middel in het bloed kan verhogen. U moet Norvir niet in combinatie met colchicine innemen als u nier- en/of leverproblemen heeft (zie ook "**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**" hierboven).
- **Digoxine** (een geneesmiddel voor het hart). Het is mogelijk dat uw arts de dosis van digoxine moet aanpassen en u extra zal controleren terwijl u digoxine in combinatie met Norvir gebruikt om hartproblemen te voorkomen.
- **Hormonale anticonceptie** die ethinylestradiol bevat, omdat Norvir de werking van deze geneesmiddelen kan verminderen. Het wordt aanbevolen om een condoom of een andere niet-hormonale methode van anticonceptie te gebruiken. U kunt ook onregelmatige bloedingen krijgen wanneer u dit type hormonale anticonceptie gebruikt in combinatie met Norvir.
- **Atorvastatine of rosuvastatine** (voor een hoog cholesterol) omdat Norvir de concentraties van deze geneesmiddelen in het bloed kan verhogen. Bespreek het met uw arts voordat u een cholesterolverlagend middel gaat innemen in combinatie met Norvir (zie ook "**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**" hierboven).
- **Steroïden** (bijv. dexamethason, fluticasonpropionaat, prednisolon, triamcinolon) omdat Norvir de concentraties van deze geneesmiddelen in het bloed kan verhogen, wat kan leiden tot het syndroom van Cushing (ontwikkeling van een vollemaansgezicht) en tot verminderde productie van het hormoon cortisol. Uw arts kan besluiten de dosis steroïden te verlagen of u nauwlettender te controleren op bijwerkingen.
- **Trazodon** (een geneesmiddel voor depressie) omdat bijwerkingen zoals misselijkheid, duizeligheid, lage bloeddruk en flauwvallen voor kunnen komen bij gelijktijdig gebruik met Norvir.
- **Rifampicine en saquinavir** (gebruikt voor respectievelijk tuberculose en hiv) omdat ernstige leverschade kan voorkomen bij gelijktijdig gebruik met Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (gebruikt tegen pulmonale arteriële hypertensie) omdat Norvir het gehalte van dit geneesmiddel in uw bloed kan verhogen.

Er zijn geneesmiddelen die niet gecombineerd mogen worden met Norvir omdat hun effecten versterkt of verminderd kunnen worden als ze tegelijk gebruikt worden. In sommige gevallen zal uw arts bepaalde onderzoeken moeten uitvoeren, uw dosis moeten veranderen of u regelmatig controleren. Daarom moet u het uw arts vertellen als u andere geneesmiddelen gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zelf heeft gekocht of voor kruidengeneesmiddelen, maar het is zeker belangrijk om de volgende geneesmiddelen te vermelden:

- amfetamine of amfetaminederivaten;
- antibiotica (bijv. erytromycine, claritromycine);
- middelen tegen kanker (bijv. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristine, vinblastine);
- geneesmiddelen voor de behandeling van een laag aantal bloedplaatjes (bijv. fostamatinib);
- antistollingsmiddelen (bijv. dabigatran etexilaat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarine);
- antidepressiva (bijv. amitriptyline, desipramine, fluoxetine, imipramine, nefazodon, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodon);
- antischimmelmiddelen (bijv. ketoconazol, itraconazol);
- antihistaminica (bijv. loratidine, fexofenadine);

- antiretrovirale geneesmiddelen waaronder hiv-proteaseremmers (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI) (delavirdine, efavirenz, nevirapine) en andere (didanosine, maraviroc, raltegravir, zidovudine);
- geneesmiddelen tegen tuberculose (bedaquiline en delamanid);
- antiviraal geneesmiddel gebruikt om een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen te behandelen (bijv. glecaprevir/pibrentasvir en simeprevir);
- geneesmiddel tegen angst, buspiron;
- geneesmiddel bij astma, theofylline, salmeterol;
- atovaquon, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een bepaald type longontsteking en malaria te behandelen;
- buprenorfine, een geneesmiddel voor de behandeling van chronische pijn;
- bupropion, een geneesmiddel dat helpt bij het stoppen met roken;
- geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie (bijv. carbamazepine, divalproex, lamotrigine, fenytoïne);
- hartgeneesmiddelen (bijv. disopyramide, mexiletine en calciumkanaalantagonisten zoals amlodipine, diltiazem en nifedipine);
- geneesmiddelen die het immuunsysteem remmen (bijv. ciclosporine, tacrolimus, everolimus);
- levothyroxine (gebruikt voor de behandeling van schildklierproblemen);
- morfine en morfine-achtige geneesmiddelen gebruikt om ernstige/hevige pijn te behandelen (bijv. methadon, fentanyl);
- slaapmiddelen (bijv. alprazolam, zolpidem) en ook midazolam toegediend per injectie;
- kalmeringsmiddelen (bijv. haloperidol, risperidon, thioridazine);
- colchicine, een behandeling tegen jicht.

Een aantal geneesmiddelen mag u helemaal niet gebruiken in combinatie met Norvir. Deze zijn genoemd in rubriek 2, onder “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zie rubriek 3.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is een grote hoeveelheid informatie over het gebruik van ritonavir (het werkzame bestanddeel van Norvir) tijdens de zwangerschap. Over het algemeen kregen de zwangere vrouwen ritonavir na de eerste drie maanden van de zwangerschap als een lagere dosis (booster) samen met andere proteaseremmers. Van Norvir is niet gebleken dat het de kans op aangeboren afwijkingen vergroot in vergelijking met de rest van de populatie.

Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Norvir kan duizeligheid veroorzaken. Als dit bij u het geval is, bestuur dan geen voertuig en bedien geen machines.

3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Neem dit geneesmiddel elke dag een- of tweemaal daags in met voedsel.

Voor doseringen van hele honderdtallen (100, 200, 300, 400, 500 of 600 mg) schenkt u de volledige inhoud van elk sachet over zacht voedsel (appelmoes of vanillevla) heen of mengt u met een kleine hoeveelheid vloeistof (water, chocolademelk of flesvoeding) en eet of drinkt u de volledige bereiding op.

Voor doseringen van minder dan 100 mg of doseringen tussen de hele honderdtallen in, moet de inhoud van het hele sachet met een vloeistof worden vermengd en vervolgens met behulp van de doseerspuit in het juiste aantal ml worden gedoseerd. Uw arts zal u uitleggen hoe u dit moet doen.

Voor toediening met een sonde volgt u de instructies in rubriek 'Hoe meet ik de juiste dosis Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik af als ik het poeder vermeng met een vloeistof?' **Gebruik water voor het mengen met een vloeistof** en volg de instructies voor de sonde om het geneesmiddel toe te dienen.

De aanbevolen doseringen Norvir zijn:

- Als Norvir gebruikt wordt voor het versterken van de effecten van andere anti-hiv-geneesmiddelen is de gebruikelijke dosis voor volwassenen één of tweemaal daags 1 of 2 sachets. Zie voor meer gedetailleerde doseringsaanbevelingen, waaronder die voor kinderen, de bijsluiter van de andere anti-hiv-geneesmiddelen in combinatie waarmee Norvir wordt gegeven.

- Als uw arts een volledige dosis voorschrijft kunnen volwassenen beginnen met een dosis van 3 sachets, in de ochtend en 3 sachets 12 uur later, waarbij de dosis geleidelijk wordt verhoogd over een periode van maximaal 14 dagen tot de volledige dosis van tweemaal daags 6 sachets. Kinderen (2-12 jaar) beginnen met een dosis die kleiner is dan deze en gaan door tot de dosis die maximaal is toegestaan voor hun omvang.

Uw arts zal u adviseren over de te nemen dosering.

Norvir moet elke dag ingenomen worden om te helpen uw hiv-infectie onder controle te houden, ongeacht hoeveel beter u zich voelt. Als een bijwerking u ervan weerhoudt om Norvir in te nemen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Wanneer u een periode lang diarree heeft, kan uw arts besluiten dat extra controle nodig is.

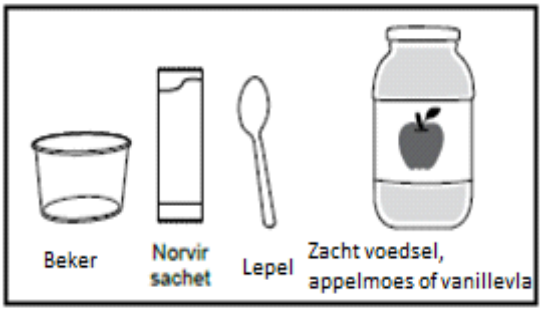
Zorg dat u altijd voldoende Norvir op voorraad hebt. Als u op reis gaat of in het ziekenhuis moet verblijven, zorg dan dat u over voldoende Norvir beschikt totdat u een nieuwe voorraad kunt krijgen.

Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik heeft een lang aanhoudende nasmaak. Als u direct na het innemen van het middel pindakaas, hazelnootchocopasta of zwartebessensiroop gebruikt, dan kan dit helpen de nasmaak uit uw mond te verwijderen.

Bereid slechts één dosis tegelijk met het juiste aantal sachets. Als u het poeder eenmaal met voedsel of een vloeistof heeft vermengd, moet u de volledige dosis binnen 2 uur innemen. Meng Norvir niet met iets anders zonder eerst met uw arts of apotheker te overleggen.

Hoe meet ik de juiste dosis poeder voor suspensie voor oraal gebruik af als ik het poeder vermeng met voedsel (volledig sachet)?

Volg de onderstaande instructies:



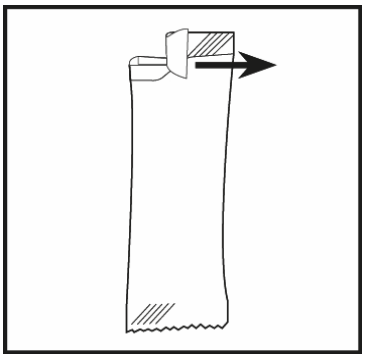
Figuur 1

Stap 1. Verzamel vóór het mengen van de dosis Novir de volgende benodigdheden: zie Figuur 1.

Stap 2. Kijk na hoeveel sachets er zijn voorgeschreven of neem contact op met uw arts of apotheker.Stap 3. Was de beker vóór het eerste gebruik met warm water en afwasmiddel. Spoel de beker met water en laat deze aan de lucht drogen.

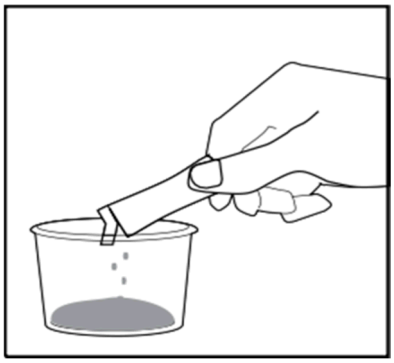
Figuur 2

Stap 4. Doe een kleine hoeveelheid zacht voedsel (appelmoes of vanillevla) in een bakje (zie Figuur 2).



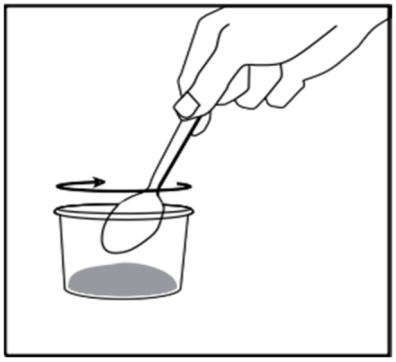
Figuur 3

Stap 5. Trek het sachet open (zie Figuur 3).



Figuur 4

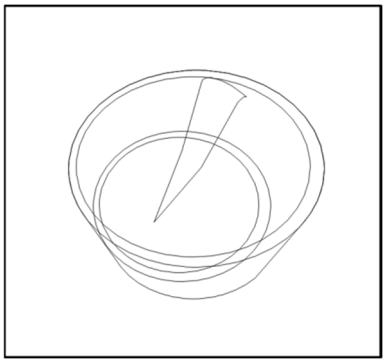
Stap 6. Giet ALLE poeder uit het sachet op het voedsel (zie Figuur 4).



Figuur 5

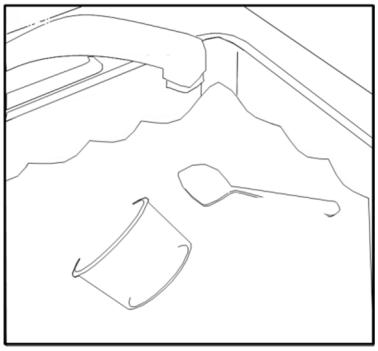
Stap 7. Goed mengen (zie Figuur 5).

Stap 8. Geef de patiënt het voedsel.



Figuur 6

Stap 9. Zorg dat ALLES wordt opgegeten (zie Figuur 6). Als er **poederrestanten** overblijven, voeg dan een paar lepels voedsel toe en laat de patiënt het bakje leegeten. *Binnen 2 uur gebruiken.*

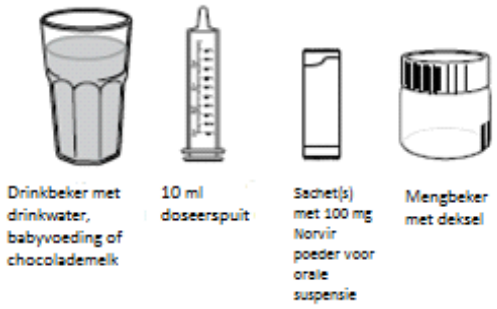


Figuur 7

Stap 10. Gooi het lege sachet weg. Reinig en droog de bereidingsplaats. Was de lepel en het bakje direct af met warm water en afwasmiddel (zie Figuur 7). Afspoelen en aan de lucht laten drogen.

Hoe meet ik de juiste dosis Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik af als ik het poeder vermeng met een vloeistof?

Volg de onderstaande instructies:

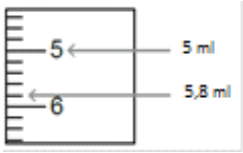


Figuur 1

Benodigdheden

Verzamel vóór het mengen van een dosis Novir de benodigdheden die worden getoond in Figuur 1.

Het is mogelijk dat u voor elke dosis meer dan 1 sachet nodig heeft. Controleer het voorschriftetiket op de buitenverpakking of neem contact op met uw arts of apotheker als u niet zeker bent van de dosis. Als u meer dan 1 sachet nodig heeft, herhaal alle stappen dan met elk sachet.



Gebruik van de doseerspuit
Was de doseerspuit vóór het eerste gebruik met warm water en afwasmiddel. Spoel de doseerspuit met water en laat deze aan de lucht drogen.

Aflezen van de schaalverdeling

a. Elke milliliter (ml) wordt weergegeven als een getal met een dikke lijn.
b. Elke 0,2 ml wordt weergegeven als een dunnere lijn tussen de getallen.

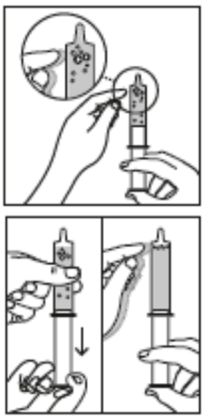
Controleer de doseerspuit voor elk gebruik
U moet een nieuwe doseerspuit gebruiken als:

- u de doseerspuit niet schoon krijgt
- u de schaalverdeling niet meer kunt lezen
- u de zuigerstang niet meer kunt bewegen
- de doseerspuit beschadigd is of lekt.

Figuur 2

Stap 1. Vul de doseerspuit

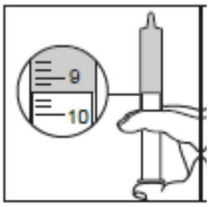
a. Duw de zuigerstang helemaal in de doseerspuit.
b. Houd de punt van de doseerspuit in de vloeistof.
c. Trek de zuigerstang langzaam terug tot de 10 ml-markering op de doseerspuit (zie Figuur 2).



Figuur 3

Stap 2. Laat luchtbelletjes zich naar de punt van de doseerspuit verplaatsen

a. Houd de doseerspuit met de punt omhoog.
b. Tik met uw andere hand tegen de spuit. Hierdoor verplaatsen eventuele belletjes zich naar de punt.
c. Trek de zuigerstang naar beneden. Let erop dat u de zuigerstang er niet uittrekt.
d. Tik opnieuw tegen de spuit. Op deze manier maakt u de belletjes kleiner en verplaatsen ze zich allemaal naar de punt (zie Figuur 3).

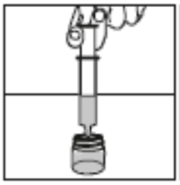


Figuur 4

Stap 3. Meet de vloeistof af

a. Houd de doseerspuit met de punt naar boven.

b. Duw de zuigerstang langzaam omhoog tot het uiteinde van de zuigerstang zich op 9,4 ml bevindt – op deze manier verwijdert u alle luchtbelletjes uit de spuit (zie Figuur 4).



Figuur 5

Stap 4. Leeg de spuit

a. Duw de zuigerstang langzaam in om de vloeistof uit de doseerspuit in de mengbeker te spuiten (zie Figuur 5).

Figuur 6

Stap 5. Giet het poeder in de mengbeker

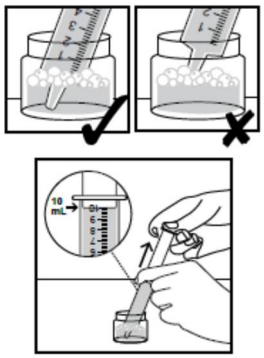
a. Trek het sachet open.
b. Giet alle poeder in de mengbeker.
c. Controleer of het sachet leeg is.

Let op dat u geen poeder naast de mengbeker morst (zie Figuur 6).

Figuur 7

Stap 6. Meng het poeder en de vloeistof

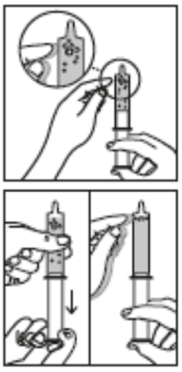
a. Draai het deksel stevig aan en schud de mengbeker gedurende minimaal 90 seconden flink tot alle klontjes verdwenen zijn.
b. Controleer of er nog klontjes poeder in de vloeistof zitten. Als er nog klontjes over zijn, blijf dan schudden tot alle klontjes weg zijn.
c. De vloeistof kan er troebel uitzien – dit is niet erg.
d. Laat de vloeistof 10 minuten staan; de meeste belletjes zullen verdwijnen.
e. Het is mogelijk dat u nog wat kleine belletjes aan de bovenkant van de vloeistof ziet – ook dit is niet erg (zie Figuur 7).



Figuur 8

Stap 7. Vul de spuit

a. Duw de zuigerstang helemaal in de doseerspuit.
b. Zet de punt van de doseerspuit op de bodem van de mengbeker.
c. Trek de zuigerstang langzaam terug tot de 10 ml-markering – probeer geen belletjes in de spuit te trekken (zie Figuur 8).



Figuur 9

Stap 8. Verwijder eventuele belletjes

a. Houd de doseerspuit met de punt omhoog.
b. Tik met uw andere hand tegen de spuit. Hierdoor verplaatsen eventuele belletjes zich naar de punt.
c. Trek de zuigerstang naar beneden.
Let op dat u de zuigerstang er niet uittrekt.
d. Tik opnieuw tegen de spuit om de belletjes kleiner te maken zodat ze zich naar de punt kunnen verplaatsen (zie Figuur 9).
e. Duw de zuigerstang langzaam in tot u een klein beetje vloeistof ziet op de punt van de doseerspuit.
f. Als er sprake is van grote luchtbellen, spuit de vloeistof dan weer uit de doseerspuit in de mengbeker en begin opnieuw vanaf Stap 7.

Figuur 10

Stap 9. Meet de juiste dosis af

a. Controleer het voorschriftetiket op de buitenverpakking voor de dosis in ml. Als u niet zeker bent van de dosis, neem dan contact op met uw arts of apotheker.
b. Steek de doseerspuit in de mengbeker en duw de zuigerstang langzaam naar het juiste aantal ml voor de dosis (zie Figuur 10).
c. Als u te veel vloeistof uit de spuit heeft geduwd, begin dan opnieuw bij Stap 7. Let op dat u geen vloeistof naast de mengbeker morst.

Figuur 11

Stap 10. Geef het geneesmiddel aan de patiënt

a. Zet de punt van de doseerspuit tegen de binnenkant van de wang van de patiënt.
b. Duw de zuigerstang langzaam in om de hele dosis toe te dienen (zie Figuur 11).
c. Geef de patiënt de volledige dosis binnen 2 uur na opening van het sachet.

Stap 11. (Indien nodig)

Als u meer dan één sachet moet gebruiken, herhaal het proces dan vanaf het begin.

Stap 12. Als u klaar bent

a. Gooi het lege sachet en eventuele restanten van het geneesmiddel in de mengbeker weg in de vuilnisbak.
b. Haal de zuigerstang uit de doseerspuit.
c. Was de doseerspuit, de zuigerstang en mengbeker en deksel met warm water en afwasmiddel af. Spoel alles met water af en laat het aan de lucht drogen. Was deze onderdelen niet in de vaatwasser.
d. Was en droog de plek waar u het geneesmiddel heeft gemengd.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Gevoelloosheid of een gevoel van kriebelingen, jeuk of tintelingen kan voorkomen als u te veel Norvir hebt ingenomen. Als u beseft dat u meer Norvir hebt ingenomen dan u zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of met de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Wanneer u een dosis vergeet, neem deze dan alsnog zo spoedig mogelijk. Als het bijna tijd is voor de volgende dosis, neem dan alleen die dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Norvir zonder met uw arts te overleggen, ook al voelt u zich beter. Als u Norvir inneemt zoals aanbevolen is, heeft u de grootste kans om het opbouwen van resistentie tegen de geneesmiddelen te vertragen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Ook zijn de bijwerkingen van Norvir bij gebruik in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen afhankelijk van die andere geneesmiddelen. Het is dus belangrijk dat u de rubriek bijwerkingen in de bijsluiter van deze andere geneesmiddelen goed doorleest.

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen

- buikpijn, boven of onder
- overgeven
- diarree (kan ernstig zijn)
- misselijkheid
- blozen, het warm hebben
- hoofdpijn
- duizeligheid
- keelpijn
- hoesten
- maag van streek of spijsverteringsmoeilijkheden
- een tintelend gevoel of gevoelloosheid in de handen, voeten of rond de lippen en de mond
- zich zwak/moe voelen
- vieze smaak in de mond
- schade aan zenuwen wat kan lijden tot zwakte en pijn
- jeuk
- huiduitslag
- gewrichtspijn en rugpijn

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen

- allergische reacties waaronder huiduitslag (kan rood, opgezet of jeukend zijn), ernstige zwelling van de huid en andere weefsels
- verhoging van cholesterol
- niet kunnen slapen (slapeloosheid)
- verhoging van triglyceriden
- angst
- jicht
- maagbloeding
- ontsteking van de lever en gele verkleuring van de huid of het oogwit
- vaker moeten plassen
- verminderde werking van de nieren
- toevallen (stuip)
- lage concentratie bloedplaatjes
- winderigheid (flatulentie)
- verlies van eetlust
- aften
- spierpijn, spierzwakte of gevoeligheid van spieren
- koorts
- gewichtsverlies
- laboratoriumonderzoeksresultaten: veranderingen in bloedonderzoeksresultaten (zoals bloedchemie en bloedtelling)
- verwardheid
- moeite hebben met opletten
- flauwvallen
- wazig zien
- opzwellen van handen en voeten

- dorst (uitdroging)
- abnormaal zware menstruatie
- hoge bloeddruk
- lage bloeddruk en flauw voelen bij het opstaan
- koude handen en voeten hebben
- acne

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen

- hartaanval
- diabetes (suikerziekte)
- nierfalen

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen

- ernstige of levensbedreigende huidreactie met blaasvorming (Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse)
- ernstige allergische reactie (anafylaxie)
- hoge suikerspiegels in het bloed

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- nierstenen

Vertel het uw arts als u last heeft van ziek voelen (misselijkheid), overgeven, of buikpijn omdat dit tekenen kunnen zijn van een ontstoken alvleesklier. Vertel het ook aan uw arts als u last heeft van stijfheid en pijn in de gewrichten (met name in de heup, knie en schouder) en moeilijkheden bij het bewegen, omdat dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose. Zie ook rubriek 2 **Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Bij patiënten met hemofilie type A en B is melding gemaakt van een toename van bloedingen tijdens een behandeling met dit product of met een andere proteaseremmer. Als dit bij u gebeurt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Abnormale leverfunctie onderzoeken, hepatitis (ontsteking van de lever), en zelden geelzucht zijn gemeld bij patiënten die Norvir gebruiken. Sommige mensen hadden andere ziekten of gebruikten andere geneesmiddelen. Patiënten met reeds bestaande leverziekte of hepatitis kunnen een verergering van de leverziekte krijgen.

Er zijn meldingen geweest van spierpijn, gevoeligheid van spieren of spierzwakte, vooral bij inname van cholesterolverlagende geneesmiddelen in combinatie met antiretrovirale behandeling waaronder proteaseremmers en nucleoside-analoga. In zeldzame gevallen waren deze spieraandoeningen ernstig (rabdomyolyse). In het geval van onverklaarbare of continue spierpijn, gevoeligheid van de spieren, spierzwakte of kramp, stop dan met het innemen van het geneesmiddel en neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u na het innemen van Norvir symptomen opmerkt die op een allergische reactie kunnen wijzen zoals huiduitslag, netelroos of ademhalingsproblemen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, apotheker, eerstehulpafdeling of zoek als het ernstig is onmiddellijk medische hulp.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u

ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het sachet en het doosje. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik dient bij een temperatuur onder de 30°C bewaard te worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat het poeder niet beige/lichtgeel tot geel is.
Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ritonavir. Elk sachet Norvir bevat 100 mg ritonavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn copovidon, sorbitanlauraat en watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Hoe ziet Norvir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Norvir poeder voor suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd in losse sachets (zakjes) die elk 100 mg ritonavir bevatten. Een verpakking bevat 30 sachets, 1 mengbeker en 2 orale doseerspuiten.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten verkrijgbaar.

Norvir wordt ook geleverd als een filmomhulde tablet met 100 mg ritonavir.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Nederland

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

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

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

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.

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

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

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

Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Norvir 100 mg filmomhulde tabletten
ritonavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat **is Norvir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Norvir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Norvir bevat de werkzame stof ritonavir. Norvir is een proteaseremmer die gebruikt wordt om een hiv-infectie onder controle te krijgen/houden. Norvir wordt gebruikt in combinatie met andere anti-hiv-geneesmiddelen (antiretrovirale middelen) om uw hiv-infectie onder controle te houden. Uw arts zal met u bespreken welke combinatie van geneesmiddelen het beste voor u is.

Norvir wordt gebruikt door kinderen van 2 jaar of ouder, jongeren tot 18 jaar en volwassenen die geïnfecteerd zijn met hiv, het virus dat AIDS veroorzaakt.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U heeft een ernstige leveraandoening.

- U gebruikt op dit moment één van onderstaande geneesmiddelen:
  - astemizol of terfenadine (vaak gebruikt om allergische verschijnselen te behandelen – deze geneesmiddelen zijn mogelijk zonder recept verkrijgbaar);
  - amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine (gebruikt om onregelmatige hartslag te corrigeren);
  - dihydro-ergotamine, ergotamine (gebruikt voor de behandeling van migraine);
  - ergonovine, methylergonovine (gebruikt voor het stoppen van overmatige bloeding die kan optreden na een bevalling of een abortus);
  - clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam of oraal (in te nemen door de mond) midazolam (gebruikt om te helpen bij slapen en/of voor het verlichten van angst);
  - clozapine, pimozide (gebruikt om abnormale gedachten of gevoelens te behandelen);
  - quetiapine (gebruikt om schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie te behandelen);
  - lurasidon (gebruikt om depressie te behandelen);

- ranolazine (gebruikt om chronische pijn op de borst [angina pectoris] te behandelen);
- pethidine, propoxyfeen (gebruikt voor het verlichten van pijn);
- cisapride (gebruikt voor het verlichten van bepaalde maagklachten);
- rifabutine (gebruikt om bepaalde infecties te voorkomen/behandelen)*;
- voriconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen)*;
- simvastatine, lovastatine (gebruikt voor het verlagen van het cholesterol in het bloed);
- neratinib (gebruikt voor het behandelen van borstkanker);
- lomitapide (gebruikt voor het verlagen van het cholesterol in het bloed);
- alfusozine (gebruikt voor het behandelen van een vergrote prostaat);
- fusidinezuur (gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties);
- sildenafil als u lijdt aan een longziekte die pulmonale arteriële hypertensie wordt genoemd, die het ademen moeilijk maakt. Patiënten zonder deze ziekte kunnen sildenafil voor impotentie (erectiestoornis) gebruiken onder toezicht van hun arts (zie rubriek "**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**");
- avanafil of vardenafil (gebruikt om erectiestoornis te behandelen);
- colchicine (gebruikt voor het behandelen van jicht) als u nier- en/of leverproblemen heeft (zie rubriek "**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**";
- producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, omdat dit ervoor kan zorgen dat Norvir niet meer goed werkt. Sint-janskruid wordt vaak gebruikt in kruidengeneesmiddelen die u zelf kunt kopen.

* Uw arts kan besluiten dat u rifabutine en/of voriconazol kunt gebruiken met een booster-dosis (lagere dosis) Norvir, maar een volledige dosis Norvir moet niet in combinatie met deze twee geneesmiddelen gebruikt worden.

Indien u momenteel één van deze geneesmiddelen gebruikt, vraag dan uw arts naar de mogelijkheid om over te stappen naar een ander geneesmiddel terwijl u Norvir gebruikt.

Lees ook de lijst met geneesmiddelen onder "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?" voor het gebruik met bepaalde andere geneesmiddelen die extra voorzichtigheid vereisen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Belangrijke informatie

- Wanneer Norvir in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen wordt ingenomen, is het belangrijk dat u ook de bijsluiters die bij deze andere geneesmiddelen meegeleverd zijn goed leest. Er kan aanvullende informatie in deze bijsluiters staan over situaties waarin Norvir niet gebruikt mag worden. Als u nog andere vragen heeft over Norvir (ritonavir) of de andere voorgeschreven geneesmiddelen, vraag dan uw arts of apotheker.
- Norvir geneest hiv-infectie of AIDS niet.
- Mensen die Norvir innemen kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere aandoeningen krijgen die verband houden met hiv-infectie of AIDS. Het is daarom belangrijk dat u onder toezicht van uw arts blijft terwijl u Norvir gebruikt.

Vertel het uw arts als u één van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad:

- Een voorgeschiedenis van **leverziekte**.
- **Hepatitis B of C** en als u behandeld bent met een combinatie van antiretrovirale middelen, omdat u dan een grotere kans heeft op ernstige en mogelijk levensbedreigende reacties door het effect op de lever. Het kan nodig zijn om regelmatig bloedtests uit te voeren om te controleren of uw lever nog goed werkt.
- **Hemofilie**, omdat verhoogde bloeding is gerapporteerd bij patiënten met hemofilie die dit type geneesmiddelen (proteaseremmers) innamen. De reden hiervan is niet bekend. Het kan nodig zijn

dat u extra geneesmiddelen nodig heeft om uw bloed te laten stollen (factor VIII), om eventuele bloedingen onder controle te krijgen/houden.
- **Erectiestoornis, omdat geneesmiddelen om erectiestoornis te behandelen verlaagde bloeddruk en langdurige erectie kunnen veroorzaken.**
- **Diabetes**, omdat er bij sommige patiënten die proteaseremmers gebruiken meldingen zijn geweest van verslechtering of ontwikkeling van diabetes (diabetes mellitus).
- **Nierziekte,** omdat uw arts mogelijk de dosis van uw andere geneesmiddelen (zoals proteaseremmers) wil nakijken.

Vertel het uw arts als u last krijgt van:

- **Diarree of overgeven** die niet verbetert (aanhoudend), omdat dit de werking van de geneesmiddelen die u slikt kan verminderen.
- **Zich ziek voelen** (misselijkheid), **overgeven** of **buikpijn** hebben, omdat dat tekenen kunnen zijn van ontsteking van de alvleesklier (alvleesklierontsteking). Sommige patiënten die Norvir innemen krijgen ernstige problemen met hun alvleesklier. Vertel het uw arts zo snel mogelijk als dit op u van toepassing is.
- **Symptomen van infectie** – vertel het uw arts onmiddellijk. Sommige patiënten met gevorderde hiv-infectie (AIDS) die dan anti-hiv therapie starten kunnen symptomen ontwikkelen van infecties die zij in het verleden hebben gehad, zelfs als zij niet weten dat ze die gehad hebben. Men denkt dat dit gebeurt omdat de immuunrespons (afweerreactie) van het lichaam verbetert en het lichaam helpt om deze infecties te bestrijden.
  Naast opportunistische infecties, kunnen auto-immuunziekten (een conditie die optreedt wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) zich voordoen nadat u begonnen bent met innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen opkomen vele maanden nadat u begonnen bent met de behandeling. Wanneer u enig symptoom van infectie waarneemt of wanneer u andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte beginnend aan de handen en voeten die uitstraalt naar de romp van het lichaam, hartkloppingen, tremor of hyperactiviteit opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts voor de benodigde behandeling.
- **Stijfheid en pijn in de gewrichten** (met name in de heup, knie en schouder) en moeilijkheden bij bewegen. Vertel het uw arts omdat dit een teken kan zijn van een ziekte die botten kan afbreken (osteonecrose). Sommige patiënten die meerdere antiretrovirale middelen gebruiken, kunnen deze ziekte ontwikkelen.
- **Spierpijn, gevoeligheid of zwakte**, met name in combinatie met antiretrovirale therapie met proteaseremmers en nucleoside-analogen. In zeldzame gevallen waren deze spierafwijkingen ernstig. (Zie rubriek 4. **Mogelijke bijwerkingen**).
- **Duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, flauwvallen of abnormale hartslag.** Sommige patiënten die Norvir innemen, kunnen veranderingen ervaren in het elektrocardiogram (ECG). Informeer uw arts als u een hartafwijking of een geleidingsstoornis heeft.
- Als u enige andere gezondheidsproblemen heeft, bespreek dit dan zo snel mogelijk met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Norvir wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Norvir nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Een aantal geneesmiddelen mag u helemaal niet gebruiken in combinatie met Norvir. Deze zijn genoemd in rubriek 2, onder “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”. Er zijn ook geneesmiddelen die alleen gebruikt kunnen worden onder bepaalde omstandigheden zoals hieronder beschreven.

De volgende waarschuwingen zijn van toepassing wanneer Norvir als volledige dosis wordt ingenomen. Deze waarschuwingen kunnen ook van toepassing zijn wanneer Norvir wordt gebruikt in een lagere dosis (als booster) in combinatie met andere geneesmiddelen.

Vertel het uw arts als u één van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt, omdat extra voorzichtigheid moet worden betracht.

- **Sildenafil of tadalafil** voor impotentie (erectiestoornis). De dosis en/of frequentie van gebruik van deze geneesmiddelen zouden mogelijk verlaagd moeten worden om bloeddrukverlaging en langdurige erectie te vermijden. U moet Norvir niet in combinatie met sildenafil innemen als u lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie (zie ook rubriek 2. **Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**) Vertel het uw arts wanneer u tadalafil neemt tegen pulmonale arteriële hypertensie.
- **Colchicine** (voor jicht), omdat Norvir de concentratie van dit middel in het bloed kan verhogen. U moet Norvir niet in combinatie met colchicine innemen als u nier- en/of leverproblemen heeft (zie ook "**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**" hierboven).
- **Digoxine** (een geneesmiddel voor het hart). Het is mogelijk dat uw arts de dosis van digoxine moet aanpassen en u extra zal controleren terwijl u digoxine in combinatie met Norvir gebruikt om hartproblemen te voorkomen.
- **Hormonale anticonceptie** die ethinylestradiol bevat, omdat Norvir de werking van deze geneesmiddelen kan verminderen. Het wordt aanbevolen om een condoom of een andere niet-hormonale methode van anticonceptie te gebruiken. U kunt ook onregelmatige bloedingen krijgen wanneer u dit type hormonale anticonceptie gebruikt in combinatie met Norvir.
- **Atorvastatine of rosuvastatine** (voor een hoog cholesterol) omdat Norvir de concentraties van deze geneesmiddelen in het bloed kan verhogen. Bespreek het met uw arts voordat u een cholesterolverlagend middel gaat innemen in combinatie met Norvir (zie ook "**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**" hierboven).
- **Steroïden** (bijv. dexamethason, fluticasonpropionaat, prednisolon, triamcinolon) omdat Norvir de concentraties van deze geneesmiddelen in het bloed kan verhogen, wat kan leiden tot het syndroom van Cushing (ontwikkeling van een vollemaansgezicht) en tot verminderde productie van het hormoon cortisol. Uw arts kan besluiten de dosis steroïden te verlagen of u nauwlettender te controleren op bijwerkingen.
- **Trazodon** (een geneesmiddel voor depressie) omdat bijwerkingen zoals misselijkheid, duizeligheid, lage bloeddruk en flauwvallen voor kunnen komen bij gelijktijdig gebruik met Norvir.
- **Rifampicine en saquinavir** (gebruikt voor respectievelijk tuberculose en hiv) omdat ernstige leverschade kan voorkomen bij gelijktijdig gebruik met Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (gebruikt tegen pulmonale arteriële hypertensie) omdat Norvir het gehalte van dit geneesmiddel in uw bloed kan verhogen.

Er zijn geneesmiddelen die niet gecombineerd mogen worden met Norvir omdat hun effecten versterkt of verminderd kunnen worden als ze tegelijk gebruikt worden. In sommige gevallen zal uw arts bepaalde onderzoeken moeten uitvoeren, uw dosis moeten veranderen of u regelmatig controleren. Daarom moet u het uw arts vertellen als u andere geneesmiddelen gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zelf heeft gekocht of voor kruidengeneesmiddelen, maar het is zeker belangrijk om de volgende geneesmiddelen te vermelden:

- amfetamine of amfetaminederivaten;
- antibiotica (bijv. erythromycine, claritromycine);
- middelen tegen kanker (bijv. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristine, vinblastine);
- geneesmiddelen voor de behandeling van een laag aantal bloedplaatjes (bijv. fostamatinib);
- antistollingsmiddelen (bijv. dabigatran etexilaat, edoxaban, rivaroxaban, voraparax, warfarine);
- antidepressiva (bijv. amitriptyline, desipramine, fluoxetine, imipramine, nefazodon, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodon);
- antischimmelmiddelen (bijv. ketoconazol, itraconazol);
- antihistaminica (bijv. loratidine, fexofenadine);

- antiretrovirale geneesmiddelen waaronder hiv-proteaseremmers (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI) (delavirdine, efavirenz, nevirapine) en andere (didanosine, maraviroc, raltegravir, zidovudine);
- geneesmiddelen tegen tuberculose (bedaquiline en delamanid);
- antiviraal geneesmiddel gebruikt om een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen te behandelen (bijv. glecaprevir/pibrentasvir en simeprevir);
- geneesmiddel tegen angst, buspiron;
- geneesmiddel bij astma, theofylline, salmeterol;
- atovaquon, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een bepaald type longontsteking en malaria te behandelen;
- buprenorfine, een geneesmiddel voor de behandeling van chronische pijn;
- bupropion, een geneesmiddel dat helpt bij het stoppen met roken;
- geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie (bijv. carbamazepine, divalproex, lamotrigine, fenytoïne);
- hartgeneesmiddelen (bijv. disopyramide, mexiletine en calciumkanaalantagonisten zoals amlodipine, diltiazem en nifedipine);
- geneesmiddelen die het immuunsysteem remmen (bijv. ciclosporine, tacrolimus, everolimus);
- levothyroxine (gebruikt voor de behandeling van schildklierproblemen);
- morfine en morfine-achtige geneesmiddelen gebruikt om ernstige/hevige pijn te behandelen (bijv. methadon, fentanyl);
- slaapmiddelen (bijv. alprazolam, zolpidem) en ook midazolam toegediend per injectie;
- kalmeringsmiddelen (bijv. haloperidol, risperidon, thioridazine);
- colchicine, een behandeling tegen jicht.

Een aantal geneesmiddelen mag u helemaal niet gebruiken in combinatie met Norvir. Deze zijn genoemd in rubriek 2, onder “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken”.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Norvir tabletten dienen met voedsel ingenomen te worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is een grote hoeveelheid informatie over het gebruik van ritonavir (het werkzame bestanddeel van Norvir) tijdens de zwangerschap. Over het algemeen kregen de zwangere vrouwen ritonavir na de eerste drie maanden van de zwangerschap als een lagere dosis (booster) samen met andere proteaseremmers. Van Norvir is niet gebleken dat het de kans op aangeboren afwijkingen vergroot in vergelijking met de rest van de populatie.

Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Norvir kan duizeligheid veroorzaken. Als dit bij u het geval is, bestuur dan geen voertuig en bedien geen machines.

Norvir bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen

"natriumvrij" is.

3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Neem dit geneesmiddel elke dag een- of tweemaal daags in met voedsel.

Het is belangrijk dat Norvir tabletten in hun geheel worden doorgeslikt en niet gekauwd, gebroken of vermalen worden.

- Als Norvir gebruikt wordt voor het versterken van de effecten van bepaalde andere anti-hiv-geneesmiddelen is de gebruikelijke dosis voor volwassenen 1 of 2 tabletten één of tweemaal daags. Zie voor meer gedetailleerde doseringsaanbevelingen, waaronder die voor kinderen, de bijsluiter van de andere anti-hiv-geneesmiddelen in combinatie waarmee Norvir wordt gegeven.
- Als uw arts een volledige dosis voorschrijft kunnen volwassenen beginnen met een dosis van 3 tabletten in de ochtend en 3 tabletten 12 uur later, waarbij de dosis geleidelijk wordt verhoogd over een periode van maximaal 14 dagen tot de volledige dosis van 6 tabletten tweemaal daags (in totaal 1.200 mg per dag). Kinderen (2-12 jaar) beginnen met een dosis die kleiner is dan deze en gaan door tot de dosis die maximaal is toegestaan voor hun omvang.

Uw arts zal u adviseren over de te nemen dosering.

Norvir moet elke dag ingenomen worden om te helpen uw hiv-infectie onder controle te houden, ongeacht hoeveel beter u zich voelt. Als een bijwerking u ervan weerhoudt om Norvir in te nemen zoals voorgeschreven, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Wanneer u een periode lang diarree heeft, kan uw arts besluiten dat extra controle nodig is.

Zorg dat u altijd voldoende Norvir op voorraad hebt. Als u op reis gaat of in het ziekenhuis moet verblijven, zorg dan dat u over voldoende Norvir beschikt totdat u een nieuwe voorraad kunt krijgen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Gevoelloosheid of een gevoel van kriebelingen, jeuk of tintelingen kan voorkomen als u te veel Norvir hebt ingenomen. Als u beseft dat u meer Norvir hebt ingenomen dan u zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of met de eerste-hulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u een dosis vergeet, neem deze dan alsnog zo spoedig mogelijk. Als het bijna tijd is voor de volgende dosis, neem dan alleen die dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Norvir zonder met uw arts te overleggen, ook al voelt u zich beter. Als u Norvir inneemt zoals aanbevolen is, heeft u de grootste kans om het opbouwen van resistentie tegen de geneesmiddelen te vertragen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw

gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Ook zijn de bijwerkingen van Norvir bij gebruik in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen afhankelijk van die andere geneesmiddelen. Het is dus belangrijk dat u de rubriek bijwerkingen in de bijsluiter van deze andere geneesmiddelen goed doorleest.

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen

- buikpijn, boven of onder
- overgeven
- diarree (kan ernstig zijn)
- misselijkheid
- blozen, het warm hebben
- hoofdpijn
- duizeligheid
- keelpijn
- hoesten
- maag van streek of spijsverteringsmoeilijkheden
- een tintelend gevoel of gevoelloosheid in de handen, voeten of rond de lippen en de mond
- zich zwak/moe voelen
- vieze smaak in de mond
- schade aan zenuwen wat kan lijden tot zwakte en pijn
- jeuk
- huiduitslag
- gewrichtspijn en rugpijn

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen

- allergische reacties waaronder huiduitslag (kan rood, opgezet of jeukend zijn), ernstige zwelling van de huid en andere weefsels
- verhoging van cholesterol
- niet kunnen slapen (slapeloosheid)
- verhoging van triglyceriden
- angst
- jicht
- maagbloeding
- ontsteking van de lever en gele verkleuring van de huid of het oogwit
- vaker moeten plassen
- verminderde werking van de nieren
- toevallen (stuip)
- lage concentratie bloedplaatjes
- dorst (uitdroging)
- abnormaal zware menstruatie
- winderigheid (flatulentie)
- verlies van eetlust
- aften
- spierpijn, spierzwakte of gevoeligheid van spieren
- koorts
- gewichtsverlies
- laboratoriumonderzoeksresultaten: veranderingen in bloedonderzoeksresultaten (zoals bloedchemie en bloedtelling)
- verwardheid
- moeite hebben met opletten
- flauwvallen
- wazig zien
- opzwellen van handen en voeten
- hoge bloeddruk
- lage bloeddruk en flauw voelen bij het opstaan
- koude handen en voeten hebben
- acne

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen

- hartaanval
- diabetes (suikerziekte)
- nierfalen

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen

- ernstige of levensbedreigende huidreactie met blaasvorming (Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse)
- ernstige allergische reactie (anafylaxie)
- hoge suikerspiegels in het bloed

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- nierstenen

Vertel het uw arts als u last heeft van ziek voelen (misselijkheid), overgeven, of buikpijn omdat dit tekenen kunnen zijn van een ontstoken alvleesklier. Vertel het ook aan uw arts als u last heeft van stijfheid en pijn in de gewrichten (met name in de heup, knie en schouder) en moeilijkheden bij het bewegen, omdat dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose. Zie ook rubriek 2 **Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Bij patiënten met hemofilie type A en B is melding gemaakt van een toename van bloedingen tijdens een behandeling met dit product of met een andere proteaseremmer. Als dit bij u gebeurt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Abnormale leverfunctie onderzoeken, hepatitis (ontsteking van de lever), en zelden geelzucht zijn gemeld bij patiënten die Norvir gebruiken. Sommige mensen hadden andere ziekten of gebruikten andere geneesmiddelen. Patiënten met reeds bestaande leverziekte of hepatitis kunnen een verergering van de leverziekte krijgen.

Er zijn meldingen geweest van spierpijn, gevoeligheid van spieren of spierzwakte, vooral bij inname van cholesterolverlagende geneesmiddelen in combinatie met antiretrovirale behandeling waaronder proteaseremmers en nucleoside-analoga. In zeldzame gevallen waren deze spieraandoeningen ernstig (rhabdomyolyse). In het geval van onverklaarbare of continue spierpijn, gevoeligheid van de spieren, spierzwakte of kramp, stop dan met het innemen van het geneesmiddel en neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of ga naar de eerste-hulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u na het innemen van Norvir symptomen opmerkt die op een allergische reactie kunnen wijzen zoals huiduitslag, netelroos of ademhalingsproblemen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, apotheker, eerste-hulpafdeling of zoek als het ernstig is onmiddellijk medische hulp.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik Norvir niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat het geneesmiddel verkleurd is.
Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

– Het werkzame stof in dit middel is ritonavir. Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.

- De andere stoffen in dit middel van de tablet zijn copovidon, sorbitanlauraat, calciumwaterstoffosfaat anhydraat, colloïdaal siliciumdioxide anhydraat, natriumstearylfumaraat.

- De componenten van de tabletomhulling zijn: hypromellose, titaniumdioxide, macrogolen, hydroxypropylcellulose, talk, colloïdaal siliciumdioxide anhydraat, polysorbaat 80.

Hoe ziet Norvir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Norvir filmomhulde tabletten zijn wit met een opdruk van de code “NK” aan één zijde.

Norvir tabletten zijn verkrijgbaar in drie verpakkingsgrootten:
- 1 fles met 30 tabletten
- 1 fles met 60 tabletten
- Multipack met 3 flessen die elk 30 filmomhulde tabletten bevatten (90 tabletten).

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten verkrijgbaar.

Norvir wordt ook geleverd als een poeder voor suspensie die 100 mg ritonavir bevat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikanten

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

Κύπρος
Lifepharma (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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).