

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Norvir 100 mg pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje påse pulver till oral suspension innehåller 100 mg ritonavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension.

Beige/ljusgult till gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ritonavir är indicerat som farmakokinetisk förstärkare av proteashämmare som ges samtidigt som en del av antiretroviral kombinationsterapi hos patienter (vuxna samt barn äldre än 2 år) med infektion orsakad av humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Ritonavir bör förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektioner.

Dosering

När ritonavir doseras som farmakokinetisk förstärkare med andra proteashämmare måste produktresumén för den specifika proteashämmaren läsas.

Följande HIV-1 proteashämmare har blivit godkända för användning tillsammans med ritonavir som farmakokinetisk förstärkare vid följande doser.

Vuxna

Atazanavir 300 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen.

Fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen.

Lopinavir formulerad tillsammans med ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eller 800 mg/200 mg.

Tipranavir 500 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 200 mg två gånger dagligen.

Tipranavir tillsammans med ritonavir ska inte användas hos behandlingsnaiva patienter.

Darunavir 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen hos antiretroviralt (ART) erfarna patienter. Darunavir 800 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen kan användas hos vissa ART-erfarna patienter. Vänligen läs produktresumén för darunavir för mer information om dosering en gång dagligen hos ART-erfarna patienter.

Darunavir 800 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen hos ART-naiva patienter.

Pediatrisk population

Ritonavir rekommenderas för barn 2 år och äldre. För fler dosrekommendationer hänvisas till produktresumén för andra proteashämmare som är godkända att administreras tillsammans med ritonavir.

Se avsnittet Administreringsätt nedan och avsnitt 6.6 för information om förberedelser.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Farmakokinetisk data visar att dosjustering av ritonavir inte är nödvändigt för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom ritonavir primärt metaboliseras i levern, kan ritonavir vara lämpligt att med försiktighet användas som farmakokinetisk förstärkare för patienter med njurinsufficiens, beroende på vilken proteashämmare som ritonavir kombineras med. Då njurclearance av ritonavir är försumbar, förväntas inte någon minskning av total clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ritonavir ska inte ges som farmakokinetisk förstärkare till patienter med dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.3). I avsaknad av farmakokinetiska studier hos patienter med stabil, svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh Grade C) utan dekomensation, bör försiktighet iakttas då ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eftersom ökade nivåer av den proteashämmare som ges samtidigt kan uppstå. Specifika rekommendationer för användning av ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare hos patienter med nedsatt leverfunktion är beroende av den proteashämmare som ges samtidigt. Produktresumén för den proteashämmare som ges samtidigt bör läsas för specifik doseringsinformation hos denna patientpopulation.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Norvir för barn under 2 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Norvir pulver till oral suspension administreras peroralt, genom att hällas ut på halvfast mat (äppelmos eller blandas med vätska (vatten, mjölkchoklad, eller modersmjölkersättning). För information om förberedelse och administrering av Norvir pulver till oral suspension, se avsnitt 6.6. För blandningar på annat sätt än rekommenderat ligger ansvaret hos hälso- och sjukvårdspersonal eller hos användaren.

Norvir pulver till oral suspension ska tas med mat. En bitter eftersmak av Norvir pulver till oral suspension kan minskas om jordnötssmör, choklad- och hasselnötskräm eller svartvinbärssaft tas omedelbart efter att dosen administrerats.

Den ordinerade dosen av Norvir pulver till oral suspension kan ges via en matningssond efter att ha blandats med vatten som beskrivs i avsnitt 6.6. Följ instruktionerna för matningssonden för att administrera läkemedlet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ritonavir ska inte ges till patienter med dekompenenserad leversjukdom.

In vitro- och *in vivo* studier har visat att ritonavir är en potent hämmare av CYP3A- och CYP2D6-medierade biotransformationer. Den enzymmodulerande effekten av ritonavir kan vara dosberoende (se avsnitt 5.1). Följande läkemedel är kontraindicerade vid användning tillsammans med ritonavir,

och såvida inget annan nämns är kontraindikationen baserad på potentialen för ritonavir att hämma metabolismen av det läkemedel som administreras samtidigt, vilket resulterar i en ökad exponering för det läkemedel som ges samtidigt samt en ökad risk för biverkningar:

Läkemedelsklass	Läkemedel	Orsak
Ökad eller minskad nivå av samtidigt administrerade läkemedel		
α_1 -Adrenoreceptor-antagonister	Alfuzosin	Ökade plasmakoncentrationer av alfuzosin, vilket kan leda till allvarlig hypotension (se avsnitt 4.5).
Analgetika	Petidin, propoxifen	Ökade plasmakoncentrationer av norpetidin och propoxifen. Ökar därmed risken för allvarlig andningsdepression eller hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
Kärlvidgande läkemedel	Ranolazin	Ökade plasmakoncentrationer av ranolazin, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).
Cancerläkemedel	Neratinib	Ökade plasmakoncentrationer av neratinib vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.5).
	Venetoklax	Ökade plasmakoncentrationer av venetoklax. Ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dostitreringsfasen (se avsnitt 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Ökade plasmakoncentrationer av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin. Ökar därmed risken för arytmier eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
Antibiotika	Fusidinsyra	Ökade plasmakoncentrationer av fusidinsyra och ritonavir.
Giktmedel	Kolkicin	Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Ökade plasmakoncentrationer av astemizol och terfenadin. Ökar därmed risken för allvarliga arytmier av dessa medel.
Antipsykotika/ Neuroleptikum	Lurasidon	Ökade plasmakoncentrationer av lurasidon, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).
	Klozapin, pimoizid	Ökade plasmakoncentrationer av klozapin och pimoizid. Ökar därmed risken för allvarliga hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
	Quetiapin	Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin som kan leda till koma. Administrering tillsammans med quetiapin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).
Ergotderivat	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Ökade plasmakoncentrationer av ergotderivat som leder till akut ergotamintoxicitet, inklusive vasospasm och ischemi.
Motilitetsstimulerande medel	Cisaprid	Ökade plasmakoncentrationer av cisaprid. Ökar därmed risken för allvarlig arytmier med detta medel.

Lipidmodifierande medel		
HMG Co-A Reduktashämmare	Lovastatin, simvastatin	Ökade plasmakoncentrationer av lovastatin och simvastatin; ökar därmed risken för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.5).
Hämmare av mikrosomalt triglycerid transferprotein (MTTP)	Lomitapid	Ökade plasmakoncentrationer av lomitapid (se avsnitt 4.5).
PDE5 hämmare	Avanafil	Ökade plasmakoncentrationer av avanafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
	Sildenafil	Kontraindicerad då den enbart används för patienter med pulmonell arteriell hypertoni (PAH). Ökar plasmakoncentrationerna av sildenafil och ökar därmed risken för sildenafil-associerade biverkningar (vilka inkluderar hypotension och synkope). Se avsnitt 4.4 och 4.5 för samtidig administrering av sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Ökade plasmakoncentrationer av vardenafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Lugnande medel	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam	Ökade plasmakoncentrationer av klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam. Därmed ökar risken för extrem sedering och andningsdepression av dessa medel. (Gällande försiktighet för parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5).
Minskad nivå av ritonavir		
Naturläkemedel	Johannesört	Naturläkemedel innehållande Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) på grund av risken av minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av ritonavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare med andra proteashämmare. Samtliga detaljer gällande varning och försiktighet som är relevant för den speciella proteashämmaren bör övervägas och därför bör produktresumén för den speciella proteashämmaren läsas.

Ritonavir är inte ett botemedel för HIV-1-infektion eller AIDS. Patienter som får ritonavir eller någon annan antiretroviral behandling kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av en HIV-1-infektion. Därför ska patienter följas noga av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med HIV-associerade sjukdomar.

Patienter med andra samtidiga tillstånd

Patienter med kronisk diarré eller malabsorption

Noggrann uppföljning rekommenderas vid förekomst av diarré. Den relativt höga frekvensen av diarré under behandlingen med ritonavir kan försämra absorptionen och effekten (på grund av sänkt compliance) av ritonavir eller annan samtidig medicinering. Allvarlig och ihållande kräkning och/eller

diarré i samband med användning av ritonavir kan också påverka njurfunktionen. Det är tillrådligt att övervaka njurfunktionen hos patienter med försämrad njurfunktion.

Hemofili

Fall av ökad blödning inklusive spontant hudhematom och hemartros har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B, vilka behandlats med proteashämmare. Till vissa av dessa patienter gavs tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare, alternativt återinsattes behandlingen om den avbrutits. Ett orsakssamband har anförts men verkningsmekanismen har inte klarlagts. Patienter med blödarsjuka skall därför göras uppmärksamma på risken för ökad blödningsbenägenhet.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Pankreatit

Pankreatit bör övervägas vid kliniska symptom (illamående, kräkningar, buksmärta) eller avvikelser i laboratorievärden (som till exempel förhöjda serumlipas- eller amylasvärden), vilka tyder på pankreatit. Patienter som uppvisar dessa symptom bör utvärderas och Norvirbehandlingen avbrytas om diagnosen pankreatit ställs (se avsnitt 4.8).

Immunrekonstitutionssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis jiroveci pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats under immunrekonstitution; dock varierar rapporteringstiden till insjuknande, vilket kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats.

Leversjukdom

Ritonavir skall inte ges till patienter med dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.2). Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessa medicinska preparat.

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas.

Njursjukdom

Då njurclearance av ritonavir är försumbar, förväntas ej totalt clearance sjunka vid njurinsufficiens (se även avsnitt 4.2).

Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi, proximal tubulär skada (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats i samband med användning av tenofoviridisoproxilfumarat (DF) i klinisk användning (se avsnitt 4.8).

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmassa), så har fall av osteonekros rapporterats främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsterapi (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Förlängning i PR intervallet

Ritonavir har visat sig orsaka måttliga asymtomatiska förlängningar av PR intervallet hos en del friska frivilliga. Sällsynta rapporter av 2:a eller 3:e gradens atrioventrikulärt block hos patienter med underliggande strukturell hjärtsjukdom och befintliga avvikelser i retledningssystemet eller hos patienter som har fått läkemedel kända för att förlänga PR intervallet (såsom verapamil eller atazanavir) har rapporterats hos patienter som fått ritonavir. Ritonavir ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 5.1).

Interaktioner med andra läkemedel

HIV-proteashämmare som ges samtidigt med ritonavir

Interaktionsprofilerna för HIV-proteashämmare som administreras samtidigt med låga doser av ritonavir är beroende av den specifika proteashämmaren som administreras samtidigt.

För en beskrivning av mekanismerna och de potentiella mekanismerna som bidrar till interaktionsprofilen för proteashämmaren, se avsnitt 4.5. Läs även produktresumén för den specifika bostrade proteashämmaren.

Tipranavir

Samtidig administrering av tipranavir med 200 mg ritonavir har associerats med rapporter av klinisk hepatit och dekomensation av levern inklusive några dödsfall. Extra övervakning ska ske hos patienter med kronisk hepatit B- eller hepatit C-infektion, eftersom dessa patienter löper större risk att få levertoxicitet.

Doser av ritonavir lägre än 200 mg två gånger dagligen bör inte användas då de kan påverka effektprofilen av kombinationen.

Fosamprenavir

Samtidig administrering av fosamprenavir och ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte utvärderats kliniskt. Användningen av högre doser ritonavir kan förändra säkerhetsprofilen av kombinationen och rekommenderas därmed inte.

Atazanavir

Samtidig administrering av atazanavir och ritonavirdoser högre än 100 mg en gång dagligen har inte utvärderats kliniskt. Användningen av högre doser ritonavir kan förändra säkerhetsprofilen av atazanavir (hjärteffekter, hyperbilirubinemi) och rekommenderas därmed inte. Endast vid samtidig administrering av atazanavir med ritonavir kan en dosökning till 200 mg en gång dagligen övervägas vid behandling med efavirenz under noggrann klinisk monitorering. Läs produktresumén för atazanavir för mer information.

Andra icke-antiretrovirala läkemedel som ges samtidigt med ritonavir

Följande varning och försiktighetsmått skall övervägas om ritonavir används som ett antiretroviralt medel. När ritonavir används som farmakokinetisk förstärkare vid nivåerna 100 mg och 200 mg kan det inte antagas att följande varningar och försiktighetsmått gäller. När ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare bör samtliga detaljer gällande varning och försiktighet som är relevant till den speciella proteashämmaren övervägas och därför bör produktresumén, avsnitt 4.4, för den speciella proteashämmaren läsas för att utvärdera ifall informationen nedan är aktuell.

PDE5 hämmare

Förskrivning av sildenafil eller tadalafil för behandling av erektil dysfunktion till patienter som behandlas med ritonavir bör ske med särskild försiktighet. Samtidig administrering av ritonavir och dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer betydligt och kan resultera i associerade biverkningar såsom hypotension och förlängd erektion (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av avanafil eller vardenafil med ritonavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av sildenafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerad hos patienter med pulmonell arteriell hypertoni (PAH) (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reductashämmare

HMG-CoA reductashämmarna simvastatin och lovastatin är i hög grad beroende av CYP3A-metabolism varför samtidig användning av ritonavir tillsammans med simvastatin eller lovastatin inte rekommenderas då det föreligger en ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Försiktighet måste också iaktas och en sänkning av dosen bör övervägas om ritonavir används samtidigt med atorvastatin som metaboliseras i mindre utsträckning av CYP3A. Elimineringen av rosuvastatin är inte beroende av CYP3A, emellertid har en ökning i rosuvastatinexponering rapporterats då ritonavir ges samtidigt. Orsaken till denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Då den ges tillsammans med ritonavir doserad som en farmakokinetisk förstärkare eller som ett antiretroviralt medel ska de lägsta doserna av atorvastatin eller rosuvastatin administreras. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A och interaktioner förväntas inte med ritonavir. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indicerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

Kolkicin

Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter behandlade med kolkicin och starka CYP3A-hämmare såsom ritonavir (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Digoxin

Förskrivning av ritonavir till patienter som använder digoxin bör ske med särskild försiktighet eftersom samtidig administrering av ritonavir och digoxin förväntas öka digoxinnivåerna. De förhöjda digoxinnivåerna kan sjunka efter hand (se avsnitt 4.5).

Till patienter, som redan använder digoxin när ritonavir introduceras, skall digoxindosen reduceras till hälften av patientens normala dos och patienten behöver följas noggrannare än normalt under flera veckor efter initiering av samtidig behandling med ritonavir och digoxin.

Till patienter, som redan använder ritonavir när digoxin introduceras, skall digoxin introduceras mer gradvis än normalt. Digoxinnivåer skall monitoreras oftare än normalt under denna period, dosjusteringar utföras om så är nödvändigt, baserade på kliniska, elektrokardiografiska resultat och på digoxinnivåerna.

Etinylestradiol

Eftersom ritonavir vid terapeutiska eller låga doser kan minska effekten av samtidigt administrerade östrogenbaserade orala preventivmedel och förändra blödningsprofilen i livmodern, bör barriär- eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas.

Glukokortikoider

Samtidig användning av ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna, inklusive Cushing's syndrom och adrenal suppression (se avsnitt 4.5).

Trazodon

Förskrivning av ritonavir till patienter som använder trazodon bör ske med särskild försiktighet. Trazodon är ett CYP3A4-substrat och vid samtidig administrering med ritonavir förväntas trazodonnivåerna att öka. Biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope har observerats i singel-dos interaktionsstudier på friska frivilliga (se avsnitt 4.5).

Rivaroxaban

Det rekommenderas inte att använda ritonavir hos patienter som får rivaroxaban, på grund av risken för ökad blödning (se avsnitt 4.5).

Riociguat

Samtidig användning av ritonavir rekommenderas inte på grund av risken för ökad exponering för riociguat (se avsnitt 4.5).

Vorapaxar

Samtidig användning av ritonavir rekommenderas inte på grund av risken för ökad exponering för vorapaxar (se avsnitt 4.5).

Bedakilin

Starka CYP3A4-hämmare, så som proteashämmare, kan öka exponeringen av bedakilin vilket potentiellt kan öka risken för bedakilin-relaterade biverkningar. Därför ska kombinationen av bedakilin med ritonavir undvikas. Om nyttan däremot överväger risken, måste samtidig administrering av bedakilin med ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.5 och bedakilins produktresumé).

Delamanid

Samtidig administrering av delamanid med en stark CYP3A-hämmare (ritonavir) kan öka exponeringen för en delamanidmetabolit, vilket har associerats med QTc-förlängning. Om samtidig administrering av delamanid med ritonavir bedöms vara nödvändig, rekommenderas därför mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid (se avsnitt 4.5 och produktresumén för delamanid).

Medicineringsfel

Särskild uppmärksamhet ska ges till den korrekta beräkningen av ritonavirdosen, utskrivning av recept, dispenseringsinformation och doseringsanvisning för att minimera risken för medicineringsfel och underdosering. Detta är särskilt viktigt för nyfödda och unga barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ritonavir har en hög affinitet till flera cytokrom P450(CYP) isoformer och kan hämma oxidation i följande rangordning: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administrering av ritonavir och läkemedel som i huvudsak metaboliseras av CYP3A kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av det andra läkemedlet, vilket kan öka eller förlänga dess terapeutiska effekt eller biverkningar. För vissa specifika läkemedel (t ex alprazolam) kan den hämmande effekten av ritonavir på CYP3A4 minska med tiden. Ritonavir har också en hög affinitet för P-glykoprotein och kan hämma detta transportprotein. Ritonavirs hämmande effekt (med eller utan andra proteashämmare) på P-gp aktivitet kan minska med tiden (t ex digoxin och fexofenadin – se tabell nedan 'Ritonavir effekter på Icke-antiretrovirala läkemedel'). Ritonavir kan inducera glukuronidering och oxidation via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 ökar därmed biotransformeringen av vissa läkemedel som metaboliseras på detta sätt och kan därmed resultera i minskad exponering för dessa läkemedel, vilket kan minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

Viktig information gällande läkemedelsinteraktioner då ritonavir används som farmakologisk förstärkare av andra proteashämmare finns även i produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt.

Läkemedel som påverkar ritonavirnivåer

Serumnivåer av ritonavir kan reduceras vid samtidig användning av naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer. Naturläkemedel, som innehåller johannesört, får därför inte användas i kombination med ritonavir. Om en patient redan tar johannesört, sätt ut johannesört och

kontrollera om möjligt virusnivåerna. Nivåerna av ritonavir kan öka vid utsättande av johannesört. Ritonavirdosen kan behöva justeras. Den inducerande effekten kan bestå minst 2 veckor efter utsättandet av behandling med johannesört (se avsnitt 4.3).

Serumnivåer av ritonavir kan påverkas av vissa läkemedel som administreras samtidigt (t ex fenytoin och rifampicin). Dessa interaktioner finns beskrivna i läkemedelsinteraktionstabellen nedan.

Läkemedel som påverkas vid användning av ritonavir

Interaktioner mellan ritonavir och proteashämmare, andra antiretrovirala medel än proteashämmare och andra icke-antiretrovirala läkemedel är listade i tabellen nedan. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.

Läkemedelsinteraktioner – Ritonavir med proteashämmare

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Norvir (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11-faldig
			Atazanavir ¹	↑ 2-faldig	↑ 3-7-faldig
Ritonavir ökar serumnivåerna av atazanavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Kliniska studier bekräftar säkerhet och effekt av 300 mg atazanavir en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen hos behandlingserfarna patienter. För mer information hänvisas läkare till produktresumén för atazanavir.					
Darunavir	600, singel	100 q12h	Darunavir	↑ 14-faldig	
Ritonavir ökar serumnivåerna av darunavir på grund av en hämning av CYP3A. Darunavir måste ges tillsammans med ritonavir för att säkerställa dess terapeutiska effekt. Ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte studerats med darunavir. För ytterligare information hänvisas till produktresumén för darunavir.					
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ 2,4-faldig	↑ 11-faldig
Ritonavir ökar serumnivåerna av amprenavir (från fosamprenavir) som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Fosamprenavir måste ges tillsammans med ritonavir för att få terapeutisk effekt. Kliniska studier bekräftar säkerhet och effekt av fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. Ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte studerats med fosamprenavir. För mer information hänvisas läkare till produktresumén för fosamprenavir.					
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir ²	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
Ritonavir ökar serumnivåerna av indinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Lämpliga doser för denna kombination, med avseende på effekt och säkerhet, är inte säkerställda. Minimal fördel av ritonavir-medierad farmakokinetisk förstärkning nås med doser högre än 100 mg två gånger dagligen. Vid de fall då man ger ritonavir (100 mg två gånger dagligen) tillsammans med indinavir (800 mg två gånger dagligen) krävs försiktighet då risken för nefrolitiasis kan vara förhöjd.					

Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 till 39%	ND
Ritonavir ökar serumnivåerna av nelfinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Lämpliga doser för denna kombination, med avseende för effekt och säkerhet har inte blivit säkerställd. Minimal fördel av ritonavir-medierad farmakokinetisk förstärkning nås med doser högre än 100 mg två gånger dagligen.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑ 11-faldig	↑ 29-faldig
			Ritonavir	↓ 40%	ND
Ritonavir ökar serumnivåerna av tipranavir på grund av en hämning av CYP3A. Tipranavir måste ges med låga doser av ritonavir för att säkerställa den terapeutiska effekten. Ritonavirdoser lägre än 200 mg två gånger dagligen skall inte användas tillsammans med tipranavir då de kan riskera effekten av kombinationen. För mer information hänvisas läkare till produktresumén för tipranavir.					
ND: Ej bekräftat.					
1. Baserat på en jämförande korsstudie med enbart 400 mg atazanavir en gång dagligen.					
2. Baserat på en jämförande korsstudie med enbart 800 mg indinavir tre gånger dagligen.					

Läkemedelsinteraktioner – ritonavir med antiretroviralt läkemedel, andra än proteashämmare

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Norvir (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C _{min}
Maravirok	100 q12h	100 q12h	Maravirok	↑161%	↑28%
Ritonavir ökar serumnivåerna av maravirok på grund av en hämning på CYP3A. Maravirok kan ges tillsammans med ritonavir för att öka exponeringen av maravirok. För ytterligare information hänvisas till produktresumén för maravirok.					
Raltegravir	400 singeldos	100 q12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Samtidig administrering av ritonavir och raltegravir resulterar i en mindre sänkning av raltegravir nivåerna.					

Ritonavir effekter på icke-antiretrovirala läkemedel som administreras samtidigt				
Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Norvir (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedels AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedels C _{max}
Alfa ₁ -Adrenoreceptorantagonist				
Alfuzosin	Ritonavir som administreras samtidigt ökar troligen plasmakoncentrationerna av alfuzosin och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Amfetaminderivat				
Amfetamin	Ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och som ett resultat förväntas den öka koncentrationerna av amfetamin och dess derivat. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med antiretrovirala doser av ritonavir (se avsnitt 4.4).			
Analgetika				
Buprenorfin	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑ 108%
Glukuronidmetaboliter			↔	↔
	Ökningarna av plasmanivåer av buprenorfin och dess aktiva metabolit ledde inte till någon klinisk signifikant farmakodynamisk förändring i en grupp av opioidtoleranta patienter. Dosjustering av buprenorfin eller ritonavir är därför troligen inte nödvändig då dessa ges tillsammans. Då ritonavir används i kombination med andra proteashämmare och buprenorfin bör doseringsanvisning i produktresumén läsas för den proteashämmare som ges samtidigt.			
Petidin, propoxifen	Ritonavir som administreras samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av norpetidin och propoxifen och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av fentanyl. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar (inklusive andningsdepression) rekommenderas när fentanyl ges samtidigt med ritonavir.			
Metadon ¹	5, singeldos	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%
	Ökade metadondoser kan vara nödvändigt vid samtidig administrering med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare på grund av induktion av glukuronidering. Dosjustering bör övervägas baserat på patientens kliniska svar på metadonbehandling.			

Morfin	Morfinnivåer kan minska på grund av induktion av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare.			
Kärlvidgande läkemedel				
Ranolazin	På grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av ranolazin öka. Samtidig administrering med ranolazin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Ritonavir som ges samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon och kinidin och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Digoxin	0,5 singel IV-dos	300 q12h, 3 dagar	↑ 86%	ND
	0,4 singel oraldos	200 q12h, 13dagar	↑ 22%	↔
Denna interaktion kan bero på en modifiering av P-glykoproteinmedierad digoxinefflux av ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Förhöjda digoxinnivåer som ses hos patienter som ges ritonavir kan minska med tiden då induktion utvecklas (se avsnitt 4.4).				
Astmamedel				
Teofyllin ¹	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
En ökad dos av teofyllin kan krävas vid samtidig administrering med ritonavir, på grund av CYP1A2 induktion.				
Cancerläkemedel och kinashämmare				
Afatinib	20 mg, enkeldos	200 q12h/1h	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkeldos	innan	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkeldos	200 q12h/samtidigt 200 q12h/6h efter	↑ 11%	↑ 5%
Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av bröstcancerresistensprotein (BCRP) och akut hämning av P-gp, orsakad av ritonavir. Graden av ökning av AUC och C _{max} beror på tidpunkten för administrering av ritonavir. Administrering av afatinib med ritonavir ska göras med försiktighet (se produktresumén för afatinib). Biverkningar förknippade med afatinib ska bevakas.				
Abemaciclib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av ritonavir.			
Samtidig administrering av abemaciclib och ritonavir bör undvikas. Om samtidig administrering bedöms som oundviklig, se produktresumén för abemaciclib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med abemaciclib ska bevakas.				

Apalutamid	Apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering av ritonavir och potentiell förlust av virologiskt svar. Dessutom kan serumkoncentrationer av apalutamid öka vid samtidig administrering av ritonavir, vilket kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive kramper. Samtidig användning av ritonavir och apalutamid rekommenderas inte.
Ceritinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-gp, orsakad av ritonavir. Administrering av ceritinib med ritonavir ska göras med försiktighet. Se produktresumén för ceritinib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med ceritinib ska bevakas.
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Serumkoncentrationerna kan öka vid samtidig administrering med ritonavir som resulterar i en risk för ökat antal biverkningar.
Enkorafenib	Serumkoncentrationer kan öka vid samtidig administrering med ritonavir, vilket kan öka risken för toxicitet, inklusive risk för allvarliga biverkningar som förlängt QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib och ritonavir bör undvikas. Om nyttan att använda ritonavir tillsammans med enkorafenib överväger risken, ska patienter övervakas noggrant med avseende på säkerhet.
Fostamatinib	Samtidig administrering av fostamatinib och ritonavir kan öka exponeringen för R406, metaboliten av fostamatinib, vilket resulterar i dosrelaterade biverkningar som levertoxicitet, neutropeni, hypertoni eller diarré. Läs produktresumén för fostamatinib för rekommendationer om dosreduktion om sådana biverkningar uppstår.
Ibrutinib	Serumkoncentrationen av ibrutinib kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir, som resulterar i ökad risk för toxicitet inklusive risk för tumörlyssyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib och ritonavir bör undvikas. Om nyttan att använda ritonavir överväger riskerna så skall ibrutinibdosen reduceras till 140 mg och patienten skall noga monitoreras för eventuell toxicitet.
Neratinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av ritonavir. Samtidig användning av neratinib med ritonavir är kontraindicerat på grund av allvarliga och/eller livshotande potentiella reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.3).
Venetoklax	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir, som resulterar i ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dostitreringsfasen (se avsnitt 4.3 och produktresumén för venetoklax). För patienter som har slutfört dostitreringsfasen och dagligen tar samma dos av venetoklax, ska dosen venetoklax minskas med minst 75 % vid samtidig användning med en stark CYP3A-hämmare (se produktresumén för venetoklax för doseringsanvisning).

Antikoagulantia				
Dabigatranetexilat Edoxaban	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-gp hämning orsakad av ritonavir. Klinisk monitorering och/eller dosreduktion av direktverkande oralt antikoagulantium (DOAK) ska övervägas när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med ritonavir.			
Rivaroxaban	10, singeldos	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
	Hämning av CYP3A och P-gp leder till ökade plasmanivåer och farmakodynamiska effekter av rivaroxaban som kan leda till en ökad blödningsrisk. Därför rekommenderas inte användning av ritonavir till patienter som får rivaroxaban.			
Vorapaxar	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A, orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av vorapaxar och ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för vorapaxar).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, singeldos	400 q12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Induktion av CYP1A2 och CYP2C9 ledde till sänkta nivåer av R-warfarin medan låg farmakokinetisk effekt märktes på S-warfarin då de administrerades tillsammans med ritonavir. Sänkta R-warfarin nivåer kan leda till sänkt antikoagulation, därför rekommenderas att antikoagulationsparametrarna övervakas då warfarin administreras samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare.			
Antikonvulsiva				
Karbamazepin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas höja plasmakoncentrationerna av karbamazepin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när karbamazepin ges samtidigt med ritonavir.			
Divalproex, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inducerar oxidation via CYP2C9 och glukuronidering och förväntas som ett resultat sänka plasmakoncentrationer av antikonvulsiva. Noggrann övervakning av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då dessa läkemedel administreras tillsammans med ritonavir. Fenytoin kan sänka serumnivåer av ritonavir.			
Antidepressiva				
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och förväntas som ett resultat öka koncentrationerna av imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med antiretrovirala doser av ritonavir (se avsnitt 4.4).			

Desipramin	100 singel oraldos	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%	AUC och C _{max} av 2-hydroxmetaboliten reducerades 15 respektive 67%. Dosreducering av desipramin rekommenderas vid samtidig administrering med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel.
Trazodon	50, singeldos	200 q12h	↑ 2,4-faldig	↑ 34%	En ökad frekvens av trazodonrelaterade biverkningar sågs när den adminisitrerades samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Om trazodon administreras samtidigt med ritonavir, skall kombinationen användas med försiktighet genom att initiera trazodon vid den lägsta dosen och övervaka för kliniskt svar och tolerabilitet.
Giktmedel					
Kolkicin	Koncentrationen av kolkicin förväntas öka vid samtidig administrering av ritonavir. Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion som behandlats med kolkicin och ritonavir (hämning av CYP3A4 och P-gp), se avsnitt 4.3 och 4.4. Se produktresumén för kolkicin.				
Antihistaminer					
Astemizol, terfenadin	Ritonavir som administreras samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av astemizol och terfenadin och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).				
Fexofenadin	Ritonavir kan modifiera P-glykoproteinmedierad fexofenadinefflux då den doseras som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmkaokinetisk förstärkare av andra proteashämmare vilket resulterar i ökade koncentrationer av fexofenadin. Ökade fexofenadinnivåer kan minska över tiden då induktion utvecklas.				
Loratadin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A och förväntas öka plasmakoncentrationerna av loratadin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när loratadin ges samtidigt med ritonavir.				
Antibiotikum					
Fusidinsyra	Ritonavir som administreras samtidigt ökar troligen plasmakoncentrationerna av både fusidinsyra och ritonavir och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).				
Rifabutin ¹	150 dagligen	500 q12h	↑ 4-faldig	↑ 2,5-faldig	
25- <i>O</i> -desacetyl rifabutin metabolit			↑ 38-faldig	↑ 16-faldig	Sänkning av rifabutindosen till 150 mg 3 gånger per vecka kan vara lämpligt för vissa proteashämmare när de administreras samtidigt med ritonavir som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt skall läsas för exakta rekommendationer. Hänsyn skall tas till generella riktlinjer gällande lämplig behandling av tuberkulos hos HIV-infekterade patienter.

Rifampicin	Trots att rifampicin kan inducera metabolism av ritonavir, visar begränsad data att när höga doser av ritonavir (600 mg två gånger dagligen) administreras tillsammans med rifampicin är den förstärkta inducerande effekten av rifampicin (vid sidan av den som ritonavir själv ger) liten och har troligen inte någon klinisk relevant effekt på ritonavirnivåer vid högdos ritonavir. Effekten av ritonavir på rifampicin är inte känd.			
Vorikonazol	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	Samtidig administrering av vorikonazol och ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare skall undvikas, såvida inte nyttan med vorikonazol överväger riskerna för patienten.			
Atovakvon	Ritonavir doserad som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inducerar glukuronidering som förväntas reducera plasmakoncentrationerna av atovakvon. Noggrann monitorering av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då atovakvon administreras samtidigt med ritonavir.			
Bedakilin	Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. I en interaktionsstudie med singeldos bedakilin och flerdos lopinavir/ritonavir ökade bedakilins AUC med 22%. Denna ökning beror sannolikt på ritonavir och en mer uttalad effekt kan observeras under långvarig samtidig administrering. På grund av risken för bedakilinrelaterade biverkningar ska samtidig administrering undvikas. Om nyttan överväger risken måste samtidig administrering av bedakilin med ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.4 och bedakilins produktresumé).			
Klaritromycin	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromycinmetabolit			↓ 100%	↓ 99%
	På grund av det stora terapeutiska fönstret av klaritromycin bör ingen dosreducering vara nödvändig hos patienter med normal njurfunktion. Klaritromycin doser större än 1 g per dag ska inte administreras samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviral läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. För patienter med njursvikt bör en dosreducering av klaritromycin övervägas: för patienter med kreatininclearance 30 till 60 ml/min skall dosen reduceras med 50%, för patienter med kreatinin-clearance lägre än 30 ml/min skall dosen reduceras med 75%.			
Delamanid	Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. I en läkemedelsinteraktionsstudie med friska frivilliga, med 100 mg delamanid två gånger dagligen och 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen i 14 dagar, ökade exponeringen för delamanidmetaboliten DM-6705 med 30%. Om samtidig administrering av delamanid och ritonavir bedöms vara nödvändig rekommenderas mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid, på grund av risk för QTc-förlängning associerad med DM-6705 (se avsnitt 4.4 och produktresumén för delamanid).			

Erytromycin, itraconazol	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av erytromycin och itraconazol. Noggrann monitorering av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när erytromycin eller itraconazol ges tillsammans med ritonavir.			
Ketokonazol	200 dagligen	500 q12h	↑ 3,4-faldig	↑ 55%
Ritonavir inhiberar CYP3A-medierad metabolism av ketokonazol. På grund av en ökad frekvens av gastrointestinala- och leverbiverkningar, bör en dossänkning av ketokonazol övervägas när den ges samtidigt med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel.				
Sulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160, singeldos	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
Dosändring av sulfametoxazole/trimetoprim under pågående ritonavirbehandling är inte nödvändigt.				
Antipsykotika/Neuroleptika				
Clozapin, pimozid	Samtidig administrering med ritonavir förväntas resultera i ökade plasmakoncentrationer av clozapin eller pimozid och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och ökar därmed koncentrationerna av haloperidol, risperidon och tioridazin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir som ett antiretroviralt läkemedel.			
Lurasidon	På grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av lurasidon öka. Samtidig administrering med lurasidon är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Quetiapin	På grund av CYP3A-hämning av ritonavir, förväntas koncentrationerna av quetiapin öka. Samtidig administrering av ritonavir och quetiapin är kontraindicerat eftersom quetiapin-relaterad toxicitet kan öka (se avsnitt 4.3).			
β2-agonist (långverkande)				
Salmeterol	Ritonavir hämmar CYP3A4 och som ett resultat förväntas en synbar ökning i plasmakoncentrationer av salmeterol. Därför rekommenderas inte samtidig användning.			
Kalciumflödeshämmare				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas höja plasmakoncentrationerna av kalciumkanalantagonister. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir.			

Endotelinantagonister				
Bosentan	Samtidig administrering av bosentan och ritonavir kan öka den maximala koncentrationen (C _{max}) av bosentan vid steady state och arean under kurvan (AUC).			
Riociguat	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-gp, orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av riociguat och ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för riociguat).			
Ergotderivat				
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin	Samtidig administrering av ritonavir förväntas höja plasmakoncentrationerna av ergotderivat och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Motilitetstimulerande medel				
Cisaprid	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i förhöjda plasmakoncentrationer av cisaprid och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3)			
HCV direktverkande antivirala medel				
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B-hämning orsakad av ritonavir.			
	Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir och ritonavir är inte rekommenderat på grund av ökad risk för ALAT-höjningar associerade med ökad glekaprevirexponering.			
HCV-proteashämmare				
Simeprevir	200 qd	100 q12h	↑ 7,2-gånger	↑ 4,7-gånger
	Ritonavir ökar plasmakoncentrationen av simeprevir på grund av CYP3A4-inhibering. Samtidig administrering av ritonavir med simeprevir rekommenderas inte.			

**HMG Co-A
Reduktashämmare**

Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	HMG-CoA reductashämmare vilka är mycket beroende av CYP3A metabolism, såsom lovastatin och simvastatin, förväntas ha markant förhöjda plasmakoncentrationer då de ges samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Eftersom ökade koncentrationer av lovastatin och simvastatin kan predisponera patienter för myopati inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel tillsammans med ritonavir kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A för metabolism. Elimineringen av rosuvastatin är inte beroende av CYP3A, emellertid har en ökning i rosuvastatinexponering rapporterats då ritonavir ges samtidigt. Orsaken till denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Vid användning tillsammans med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare, skall de lägsta möjliga doserna av atorvastatin eller rosuvastatin administreras. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte CYP3A-beroende, och interaktioner med ritonavir förväntas inte. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indikerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin.
---	--

**Hormonella
preventivmedel**

Etinylestradiol	50 µg singeldos	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
På grund av minskade etinylestradiol-koncentrationer bör barriär- eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas vid samtidig ritonaviranvändning doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Ritonavir kan förändra blödningsprofilen i livmodern och reducera effekten hos östrogenbaserade orala preventivmedel (se avsnitt 4.4).				

Immunosuppressiva

Ciclosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av ciclosporin, takrolimus eller everolimus. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir.
--	---

Lipidmodifierande medel				
Lomitapid	CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid och starka hämmare kan ge en 27-faldig ökning av exponeringen. Koncentrationerna av lomitapid förväntas öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir. Samtidig användning av ritonavir med lomitapid är kontraindicerat (se produktresumén för lomitapid) (se avsnitt 4.3).			
Fosfodiesterashämmare (PDE5)				
Avanafil	50, singeldos	600 q12h	↑ 13-faldig	↑ 2,4-faldig
Användning av avanafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).				
Sildenafil	100, singeldos	500 q12h	↑ 11-faldig	↑ 4-faldig
Samtidig administrering av sildenafil för behandling av erektil dysfunktion och ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare skall ske med försiktighet och inte i några fall skall sildenafildoser överstiga 25 mg under 48 timmar (se även avsnitt 4.4). Samtidig användning av sildenafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerat hos patienter med lungarteriell hypertoni (se avsnitt 4.3).				
Tadalafil	20, singeldos	200 q12h	↑ 124%	↔
Samtidig användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion och ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare skall ske med försiktighet och med sänkta doser på högst 10 mg tadalafil var 72 timme samt med ökad biverkningsövervakning (se avsnitt 4.4).				
Se produktresumén för tadalafil vid samtidig användning av tadalafil och ritonavir hos patienter med pulmonell arteriell hypertoni.				
Vardenafil	5, singeldos	600 q12h	↑ 49-faldig	↑ 13-faldig
Samtidig administrering av vardenafil med ritonavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).				

Sederande/lugnande				
Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt och parenteralt midazolam	Samtidig administrering med ritonavir förväntas höja plasmakoncentrationerna av klorazepat, diazepam, estazolam och flurazepam och är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Midazolam metaboliseras i stor omfattning av CYP3A4. Samtidig administrering med ritonavir kan orsaka en stor koncentrationsökning av denna benzodiazepin. Ingen interaktionsstudie har gjorts för att undersöka samtidig administrering av ritonavir och benzodiazepiner. Baserat på data för andra CYP3A4-hämmare, förväntas plasmakoncentrationerna av midazolam vara markant högre då midazolam ges oralt. Ritonavir ska på grund av detta inte ges samtidigt med oralt administrerat midazolam (se avsnitt 4.3) och samtidig administrering av ritonavir och parenteralt midazolam ska ske med försiktighet. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare visar på en möjlig 3-4-faldig ökning i plasmanivåer av midazolam. Om ritonavir ges samtidigt med parenteralt midazolam, ska detta ske på en intensivvårdsavdelning eller liknande, vilken kan säkerställa noggrann övervakning och lämplig medicinsk åtgärd vid andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en enstaka dos midazolam administreras.			
Triazolam	0,125 singeldos	200, 4 doser	↑ >20-faldig	↑ 87%
	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i ökade plasmakoncentrationer för triazolam och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Petidin	50 oral singeldos	500 q12h	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidinmetabolit			↑ 47%	↑ 87%
	Användningen av petidin och ritonavir är kontraindicerat på grund av en ökad koncentration av metaboliten, norpetidin, vilken har både analgetisk och CNS-stimulerande aktivitet. Förhöjda norpetidin koncentrationer kan öka risken av CNS effekter (t ex kramper), se avsnitt 4.3.			
Alprazolam	1, singeldos	200 q12h, 2 dagar	↑ 2,5-faldig	↔
		500 q12h, 10 dagar	↓ 12%	↓ 16%
	Alprazolammetabolism var inhiberad efter introduktion av ritonavir. Efter ritonavir användning i 10 dagar sågs ingen inhiberande effekt av ritonavir. Försiktighet krävs under de första dagarna då alprazolam administreras tillsammans med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare, innan induktion av alprazolammetabolism utvecklas.			
Buspiron	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A och förväntas höja plasmakoncentrationerna av buspiron. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när buspiron ges samtidigt med ritonavir.			

Sömnmedel				
Zolpidem	5	200, 4 doser	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem och ritonavir kan administreras tillsammans med noggrann övervakning för kraftiga sedativa effekter.				
Rökavvänjningsmedel				
Bupropion	150	100 q12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 q12h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion metaboliseras i huvudsak av CYP2B6. Samtidig administrering av bupropion tillsammans med upprepade doser av ritonavir förväntas sänka bupropionnivåerna. Dessa effekter tros bero på induktion av bupropionmetabolism. Då ritonavir också har visat sig hämma CYP2B6 <i>in vitro</i> så ska den rekommenderade dosen av bupropion inte överskridas. I motsats till långtidsadministrering av ritonavir så fanns det ingen märkbar interaktion med bupropion efter en kort tids administrering av låga doser av ritonavir (200 mg två gånger dagligen i 2 dagar), vilket kan tyda på att sänkningar i bupropionkoncentrationer kanske inte initieras förrän efter åtskilliga dagar efter påbörjad samtidig administrering med ritonavir.				
Steroider				
Inhalerbart, injicerbart eller intranasalt flutikasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Kortikosteroida systemeffekter inklusive Cushing's syndrom och adrenal suppression (kortisolplasmanivåerna noterades ha sänkts 86% i ovannämnda studie) har rapporterats hos patienter som fått ritonavir och administrerats inhalerat eller intranasalt flutikasonpropionat; liknande effekter kan även uppstå med andra kortikosteroider som metaboliseras via CYP3A t ex budesonid och triamcinolon. Samtidig användning av ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare och dessa glukokortikoider rekommenderas därför inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dossänkning av glukokortikoiden bör övervägas med noggrann övervakning av lokala och systemiska effekter, eller byte till en glukokortikoid som inte är ett substrat för CYP3A4 (t ex beklometason). Vid utsättande av glukokortikoider krävs progressiv dosreducering över en längre period.			
Dexametason	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A och förväntas öka plasmakoncentrationerna av dexametason. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dexametazol administreras samtidigt med ritonavir.			
Prednisolon	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
Noggrann monitorering av de terapeutiska effekterna och biverkningar rekommenderas då prednisolon administreras samtidigt med ritonavir. AUC för metaboliten prednisolon ökade med 37 och 28% efter 4 respektive 14 dagar ritonavir.				
Thyreoideahormonsubstitution				

Levotyroxin	Efter marknadsföring har fall som indikerar en potentiell interaktion mellan ritonavirhaltiga läkemedel och levotyroxin rapporterats. Sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) ska övervakas hos patienter som behandlas med levotyroxin åtminstone den första månaden efter påbörjad och/eller avslutad ritonavirbehandling.
	ND: Ej utvärderat
	1. Baserat på en parallell gruppjämförelse
	2. Sulfametoxazol administrerades tillsammans med trimetoprim.

Kardiella och neurologiska händelser har rapporterats när ritonavir administrerats tillsammans med disopyramid, mexiletin eller nefazodon. Möjlig läkemedelsinteraktion kan inte uteslutas.

Förutom interaktionerna ovan, eftersom ritonavir är i hög grad proteinbundet, ska risken för ökade terapeutiska och toxiska effekter beroende på s.k. proteinbindningsbortträngning av samtidigt administrerade läkemedel beaktas.

Viktig information gällande läkemedelsinteraktioner då ritonavir doseras som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare finns även i produktresumén för den proteashämmaren som ges samtidigt.

Protonpumpshämmare och H₂-receptorantagonister

Protonpumpshämmare och H₂-receptorantagonister (t ex omeprazol eller ranitidin) kan minska koncentrationerna för proteashämmare som ges samtidigt. För specifik information gällande påverkan vid samtidig administrering av syreducerande ämnen hänvisas till produktresumén för den proteashämmare som ges samtidigt. Baserat på interaktionsstudier med ritonavirboostad proteashämmare (lopinavir/ritonavir, atazanavir), så påverkar inte samtidig administrering av omeprazol eller ranitidin ritonavirs effekt som farmakokinetisk förstärkare trots en liten förändring i exponering (ungefär 6 - 18%).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ett stort antal (6100 födselar) gravida kvinnor exponerades för ritonavir under graviditet; av dessa exponerades 2800 under den första trimestern. Dessa data refererar i huvudsak till exponeringar då ritonavir används i kombinationsterapi och inte som terapeutiska ritonavir-doser utan i lägre doser som en farmakokinetisk förstärkare till andra proteashämmare. Dessa data indikerar ingen ökning i antal missbildningar i jämförelse med observerad förekomst i populationsbaserade övervakningssystem över missbildningar. Djurdata har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Norvir kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Ritonavir interagerar med orala preventivmedel, så att effekterna av dessa kan minska. Därför bör en alternativ, effektiv och säker preventivmedelsmetod användas under behandling.

Amning

Begränsad publicerad data visar att ritonavir finns i bröstmjolk.

Det finns ingen information om effekterna av ritonavir på det ammande spädbarnet eller om läkemedlets effekt på mjölkproduktionen. På grund av risken för (1) överföring av HIV (hos HIV-negativa spädbarn), (2) utveckling av virusresistens (hos HIV-positiva spädbarn) och (3) allvarliga biverkningar hos ett ammande barn, ska kvinnor som lever med HIV inte amma sina spädbarn om de får Norvir.

Fertilitet

Uppgifter saknas om effekten av ritonavir på fertiliteten hos människa. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av ritonavir på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Yrsel är en känd biverkning som bör beaktas vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar i samband med användning av ritonavir som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare är beroende av den proteashämmaren som administreras samtidigt. För information om biverkningar hänvisas till produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt.

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fått ritonavir enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel var gastrointestinala (inklusive diarré, illamående, kräkningar, buksmärta (övre och nedre)), neurologiska störningar (inklusive parestesi och oral parestesi) samt trötthet/asteni.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar med måttlig till allvarlig intensitet och med möjligt eller sannolikt samband med ritonavir har rapporterats. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: Mycket vanlig (>1/10); Vanlig (>1/100 till <1/10); Mindre vanlig (>1/1 000 till <1/100); Sällsynt (>1/10 000 till <1/1 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Biverkningar med ”ingen känd frekvens” identifierades via uppföljning efter att Norvir godkännts för försäljning.

Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföring hos vuxna patienter		
Organsystem	Frekvens	Biverkan
Blodet och lymfsystemet	Vanlig	Minskat antal vita blodkroppar, minskat hemoglobin, minskat antal neutrofiler, ökat antal eosinofiler, trombocytopeni
	Mindre vanlig	Ökat antal neutrofiler
Immunsystemet	Vanlig	Överkänslighet, inklusive urtikaria och ansiktsödem
	Sällsynt	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Vanlig	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, gikt, ödem och perifert ödem, dehydrering (vanligtvis associerad med gastrointestinala symtom)
	Mindre vanlig	Diabetes mellitus
	Sällsynt	Hyperglykemi

Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	Dysgeusi, oral och perifer parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati
	Vanlig	Insomnia, ångest, förvirring, störd uppmärksamhet, synkope, kramper
Ögon	Vanlig	Dimsyn
Hjärtat	Mindre vanlig	Hjärtinfarkt
Blodkär	Vanlig	Hypertoni, hypotension inklusive ortostatisk hypotension, kalla händer och fötter
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanlig	Faryngit, orofaryngeal smärta, hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanlig	Buksmärtor (övre och nedre), illamående, diarré (även svår med elektrolytrubbning), kräkning, dyspepsi
	Vanlig	Anorexi, flatulens, munsår, gastrointestinal blödning, gastroesofageal refluxsjukdom, pankreatit
Lever och gallvägar	Vanlig	Hepatit (inklusive förhöjt ASAT, ALAT, GGT), ökat blodbilirubin (inklusive gulsot)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	Klåda, utslag (inklusive erytematösa och makulopapulära)
	Vanlig	Akne
	Sällsynt	Stevens Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	Artralgi och ryggsmärta
	Vanlig	Myosit, rabdomyos, myalgi, myopati/förhöjt CPK
Njurar och urinvägar	Vanlig	Ökad urinering, njurbesvär (t ex oliguri, förhöjt kreatinin)
	Mindre vanlig	Akut njursvikt
	Ingen känd frekvens	Nefrolitiasis
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanlig	Menorragi
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanlig	Trötthet inklusive asteni, rodnad, värmekänsla

	Vanlig	Feber, viktnedgång
Undersökningar	Vanlig	Förhöjt amylas, minskat fritt och totalt tyroxin
	Mindre vanlig	Förhöjt glukos, förhöjt magnesium, förhöjt alkaliskt fosfatas

Beskrivning av utvalda biverkningar

Levertransaminasstegring överstigande 5 gånger den övre normalgränsen, klinisk hepatit och gulsot har förekommit hos patienter som fått ritonavir enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats; dock varierar rapporteringstiden till insjuknande, vilket kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats (se avsnitt 4.4).

Pankreatit har observerats hos patienter vid ritonavirbehandling, inklusive de patienter som utvecklade hypertriglyceridemi. Några fall med dödlig utgång har observerats. Patienter med avancerad HIV-sjukdom kan riskera få förhöjda trilyceridnivåer samt pankreatit (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen av Norvir hos barn 2 år och äldre liknar den säkerhetsprofil som finns för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Erfarenheten av akut överdosering av ritonavir hos människa är begränsad. En patient i en klinisk studie tog 1500 mg ritonavir per dag i två dagar och rapporterade parestesier, som försvann när dosen minskades. Ett fall av njursvikt med eosinofili har rapporterats.

Toxiska effekter på mus och råttor inklusive sänkt aktivitet, ataxi, dyspné och tremor.

Hantering

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av ritonavir. Behandling vid överdos av ritonavir bör bestå av allmänt understödande åtgärder inklusive kontroll av vitalfunktionerna och observation av patientens kliniska status. Beroende på substansens löslighetsegenskaper och möjlighet till

transintestinal elimination föreslås att överdoseringen behandlas med sköljning av magsäcken och tillförsel av aktivt kol. Eftersom ritonavir i stor utsträckning metaboliseras i levern och är höggradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys framgångsrikt skulle avlägsna läkemedlet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare ATC-kod: J05AE03

Farmakokinetisk förstärkning med ritonavir baseras på ritonavirs aktivitet som en potent hämmare av CYP3A-medierad metabolism. Graden av förstärkning påverkas av den samtidigt administrerade proteashämmarens metaboliseringsväg och påverkan av den samtidigt administrerade proteashämmaren på ritonavirs metabolism. Maximal inhibering av metabolismen av den samtidigt administrerade proteashämmaren nås oftast med ritonavir doser på 100 mg till 200 mg dagligen och är beroende av den proteashämmaren som administreras samtidigt.

Ritonavir är en peroralt aktiv peptidomimetisk hämmare av HIV-1 och HIV-2 aspartylproteaser. En hämning av HIV-proteas gör enzymet oförmöget att omsätta *gag-pol*-polyproteinprekursorn vilket leder till bildandet av morfologiskt omogna HIV-partiklar, som inte kan påbörja nya infektionscykler. Ritonavir har en selektiv affinitet för HIV-proteas och hämmar obetydligt aktiviteten av humana aspartylproteaser.

För ytterligare information om effekten av ritonavir på den samtidigt administrerade proteashämmarens metabolism, se avsnitt 4.5 och hänvisa till produktresumén för den samtidigt administrerade proteashämmaren.

Effekter på elektrokardiogram

QTcF-intervallet utvärderades i en randomiserad, placebo och aktiv (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) kontrollerad crossover-studie hos 45 friska vuxna, med 10 mätningar över 12 timmar på dag 3. Högsta skillnaden i medelvärde för QTcF (95% övre konfidensintervallet) från placebo var 5,5 (7,6) för ritonavir 400 mg två gånger dagligen. Exponering för ritonavir på dag 3 var ungefär 1,5 gånger högre än det som sågs med dosen 600 mg två gånger dagligen vid steady state. Inga personer fick en ökning av QTcF ≥ 60 msek från baslinjen eller ett QTcF-intervall som överskred den potentiellt kliniska relevanta tröskeln av 500 msek.

Måttliga förlängningar av PR-intervall sågs även hos personer som fick ritonavir i samma studie på dag 3. Under 12-timmarsperiod efter dosintag av ritonavir ökade PR-intervallet med i medeltal 11,0-24,0 msek. Högsta PR-intervallet var 252 msek och inget andra eller tredje gradens hjärtblockad sågs (se avsnitt 4.4).

Resistens

Ritonavir-resistent isolat av HIV-1 har selekterats *in vitro* och isolerad från patienter behandlade med terapeutiska doser av ritonavir.

En sänkning i den antiretrovirala aktiviteten av ritonavir är primärt associerad med proteasmutationerna V82A/F/T/S och I84V. Ackumulering av andra mutationer i proteasgenen (inklusive på positionerna 20, 33, 36, 46, 54, 71, och 90) kan också bidra till ritonavirresistens. Då mutationer associerade med ritonavirresistensen ackumuleras, kan känsligheten för vissa andra proteashämmare minska på grund av korsresistens. Produktresumén för andra proteashämmare eller officiella kontinuerliga uppdateringar skall läsas för specifik information gällande proteasmutationer associerade med minskat svar till dessa medel.

Kliniska farmakodynamiska data

Ritonavir utvecklades och godkändes ursprungligen med en maximal daglig dos på 1 200 mg dagligen som ett fristående antiretroviralt medel. Nuvarande behandlingsriktlinjer rekommenderar att ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare vid lägre dagliga doser, och används oftast vid doser på 100 till 200 mg/dag. Produktresumérna för proteashämmarna som ges samtidigt beskriver den kliniska utvecklingen för ritonavirs användning som en farmakokinetisk förstärkare.

Pediatrisk population

En öppen klinisk studie avslutad 1998 i HIV-infekterade, kliniskt stabila barn visade en signifikant skillnad ($p = 0,03$) i mätbara RNA-nivåer till förmån för trippelterapi (ritonavir, zidovudin och lamivudin) efter 48 veckors behandling.

I en studie avslutad 2003, fick 50 HIV-1 infekterade, proteashämmar- och lamivudin-naiva barn i åldern 4 veckor till 2 år ritonavir 350 eller 450 mg/m² var 12:e timme tillsammans med zidovudin 160 mg/m² var 8:e timme och lamivudin 4 mg/kg var 12:e timme. I ITT (intent-to-treat)-analyser fick 72% och 36% av patienterna en sänkning i HIV-1 RNA-plasma med ≤ 400 kopior/ml vid Vecka 16 respektive 104. Svaret var lika i båda dosregimerna och över åldrarna.

I en studie avslutad 2000, fick 76 stycken HIV-1 infekterade barn i åldern 6 mån till 12 år, som var proteashämmarnaiva och lamivudin- och/eller stavudinnaiva, ritonavir 350 eller 450 mg/m² var 12:e timme tillsammans med lamivudin och stavudin. I ITT-analyser, uppnådde 50% respektive 57% av patienterna i dosgrupperna 350 och 450 mg/m² en sänkning i plasma HIV-1 RNA till ≤ 400 kopior/ml vid vecka 48.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Det finns ingen parenteral formulering av ritonavir, därför har graden av absorption och absoluta biotillgängligheten inte utvärderats. Farmakokinetiken av ritonavir vid upprepade doseringar studerades hos icke-fastande HIV-infekterade vuxna frivilliga. Vid upprepade doseringar är ritonavir ackumulering något mindre än förväntat, jämfört med en enkeldos, på grund av tid och dosrelaterad ökning i oralt clearance (Cl/F). Dalvärdet på koncentrationen av ritonavir minskar över tiden, möjligtvis beroende på enzyminduktion, men verkade stabiliseras vid slutet av 2 veckor. Tiden till maxkoncentration (T_{max}) var konstant vid ungefär 4 timmar med ökande dos. Medelvärde på njurclearance blev lägre än 0,1 l/h och var relativt konstant genom doserna.

De studerade farmakokinetiska parametrarna med varierande doseringschema med ensamt ritonavir visas i tabellen nedan.

Ritonavir Doseringsschema				
	100 mg en gång dagligen	100 mg två gånger dagligen ¹	200 mg en gång dagligen	200 mg två gånger dagligen
C_{max} (µg /ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
$C_{dalvärde}$ (µg /ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
$AUC_{12 \text{ eller } 24}$ (µg •h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹ Värden uttrycks som geometriska medelvärden. Notera: ritonavir doserades efter en måltid för alla beskrivna scheman.

Den farmakokinetiska interaktionen mellan ritonavir och indinavir utvärderades i fem grupper med friska vuxna frivilliga i en randomiserad, öppen studie med flera doser. Vid steady-state ökade

ritonavir koncentrationen av indinavir i plasma med en ökning av arean under kurvan (AUC) på upp till 475 % och en ökning av maximal koncentration ($C_{\max}$) på upp till 110 %.

I en studie för att utvärdera den farmakokinetiska interaktionen mellan ritonavir och saquinavir hos friska frivilliga i sex grupper i en crossover-studie med singeldos resulterade samtidig administrering av ritonavir och saquinavir i en > 50-faldig ökning av AUC och en 22-faldig ökning av $C_{\max}$ för saquinavir.

Effekt av föda på oral absorption

Administrering av en engångsdos av ritonavir 100 mg pulver till oral suspension vid måltid med måttligt fettinnehåll (617 kcal, 29 % kalorier från fett), var associerat med en medelsänkning i ritonavirs AUC_{inf} och $C_{\max}$ med 23 respektive 39 %, jämfört med fastande förhållanden. Administrering vid måltid med högt fettinnehåll (917 kcal, 60 % kalorier från fett) var associerat med en medelsänkning av AUC_{inf} och $C_{\max}$ för ritonavir med 32 respektive 49 %, jämfört med fastande förhållanden.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen (V_B/F) av ritonavir är ungefär 20 - 40 l efter en enkeldos på 600 mg. Proteinbindningen av ritonavir i humanplasma är ungefär 98 - 99% och är konstant över koncentrationerna 1,0 – 100 µg/ml. Ritonavir binder till surt alfa-1-glykoprotein (AAG) och humant serumalbumin (HSA) med jämförbar affinitet.

Vävnadsdistribution studerad med ^{14}C -märkt ritonavir i råtta visade att de högsta koncentrationerna återfinns i levern, binjurar, pankreas, njurar och tyroidea. Vävnads/plasma-kvoter på ungefär 1 mätt i lymfnoder i råtta visar på att ritonavir fördelar sig i lymfvävnad. Ritonavir penetrerar hjärnan minimalt.

Metabolism

Ritonavir metaboliserades i största del av cytokrom P450-systemet i levern, i huvudsak av CYP3A isozymfamiljen och till en mindre del av isoformen CYP2D6. Djurstudier likväl som *in vitro* experiment med mänskliga levermikrosomer visade att ritonavir i huvudsak genomgick oxidativ metabolism. Fyra ritonavir metaboliter har identifierats i människa. Isopropyliiazoloxidationsmetaboliten (M-2) är den huvudsakliga metaboliten och har antiviral aktivitet liknande modersubstansen. AUC för M-2 metaboliten var dock ungefär 3% av AUC för modersubstansen.

Låga doser av ritonavir har visat sig ha en djupgående effekt på andra proteashämmare farmakokinetik (och andra ämnen metaboliserade via CYP3A4) och andra proteashämmare kan kanske påverka farmakokinetiken av ritonavir (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Studier i människa med radioaktivt märkt ritonavir visade att eliminering av ritonavir i huvudsak sker via lever och galla; ungefär 86% av det radiomärkta återfanns i avföring, delar av detta förväntas vara upptaget ritonavir. I dessa studier var inte njureliminering en huvudsaklig väg för eliminering av ritonavir. Detta överensstämde med fynden i djurstudier.

Särskilda patientgrupper

Inga märkbara skillnader i AUC eller $C_{\max}$ sågs mellan män och kvinnor. Ritonavirs farmakokinetiska parametrar var inte statistiskt signifikant påverkade av kroppsvikt eller kroppsmassa. Patienter som är 50 - 70 år och får 100 mg tillsammans med lopinavir eller i högre doser i frånvaro av andra proteashämmare, uppvisar en liknande exponering av ritonavir i plasma som den som ses hos yngre vuxna.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doseringar av ritonavir till friska frivilliga (500 mg två gånger dagligen) och patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (Child Pugh Class A and B, 400 mg två gånger

dagligen) var det ingen skillnad mellan grupperna gällande ritonavirexponering efter dosnormalisering.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ritonavir farmakokinetiska parametrar har inte studerats i patienter med försämrad njurfunktion. Eftersom renalt ritonavirclearance är försumbart, förväntas inga förändringar i totalt clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Ritonavirs farmakokinetik vid steady-state har utvärderats hos HIV-infekterade barn över 2 års ålder, som fått doser varierande från 250 mg/m² två gånger dagligen till 400 mg/m² två gånger dagligen. Uppnådda ritonavirkoncentrationer efter 350 till 400 mg/m² två gånger dagligen hos pediatrika patienter var jämförbara med de som uppnåddes hos vuxna efter 600 mg (cirka 330 mg/m²) två gånger dagligen. Över alla dosgrupper så var oral clearance (CL/F/m²) ungefär 1,5 till 1,7 gånger snabbare i pediatrika patienter över 2 år jämfört med vuxna patienter.

Ritonavirs steady-state farmakokinetiska parametrar utvärderades hos HIV-infekterade barn yngre än 2 års ålder som fick doser från 350 mg/m² till 450 mg/m² två gånger dagligen. Ritonavirkoncentrationer i denna studie var högst varierande och något lägre än de som uppnåddes hos vuxna som fick 600 mg (ungefär 330 mg/m²) två gånger dagligen. Över dosgrupperna så sjönk oralt ritonavirclearance (CL/F/m²) med åldern, med medianvärden mellan 9,0 l/h/m² hos barn yngre än 3 månader, 7,8 l/h/m² hos barn mellan 3 och 6 månader och 4,4 l/h/m² hos barn mellan 6 och 24 månader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering visade att de viktigaste målorganen är lever, retina, sköldkörtel och njure. Leverförändringarna involverade hepatocellulära, biliära och fagocytiska delar och åtföljdes av ökning av leverenzymerna. Hyperplasi av näthinns pigmentepitel (RPE) och degenerering av näthinna har setts vid alla studier som genomförts med ritonavir på gnagare men inte på hund. Ultrastrukturella data antyder att dessa näthinneförändringar kan vara sekundära till fosfolipidos. Kliniska studier har emellertid inte givit något stöd för läkemedelsinducerade okulära förändringar hos människa. Alla förändringar på sköldkörteln var reversibla när ritonavir utsattes. Studier på människa har inte visat någon kliniskt signifikant förändring av sköldkörtelfunktionen vid utförda tester. Njurförändringar som tubulär degeneration, kronisk inflammation och proteinuri observerades hos råttor och verkar bero på artspecifik, spontan sjukdom. Dessutom har inte några kliniskt signifikanta abnormiteter på njurarna observerats vid kliniska studier.

Utvecklingstoxicitet observerades hos råttor (embryoletalitet, minskad kroppsvikt hos fostret, försenad benbildning och visceral förändring, inklusive försenad testikelnedvandring) sågs i huvudsak vid för modern toxisk dosering. Utvecklingstoxicitet hos kaniner (embryoletalitet, minskad kullstorlek och sänkt kroppsvikt hos fostret) sågs vid för modern toxisk dosering.

Ritonavir har inte visats vara mutagen eller clastogen i en samling av *in vitro*- och *in vivo*-tester inklusive Ames test (omvänd bakteriemutationstest) med *S.typhimurium* och *E. coli*, lymfomtest på mus, mikrokärntest på mus och test på kromosomaberrationer i humana lymfocyter.

Långtidscarcinogenicitetsstudier med ritonavir på möss och råttor har visat på en tumorgen potential specifikt för dessa arter, som anses vara utan relevans för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kopovidon
Sorbitanlaurat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter blandning med mat eller vätska som beskrivs i avsnitt 4.2: Intas inom 2 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyeten/aluminium/polyeten tereftalat foliepåse. 30 påsar per kartong. Förpackade med en blandningskopp och två doseringssprutor à 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För information om förberedelser och administrering av Norvir pulver till oral suspension hänvisa patienten eller vårdgivaren till bipacksedeln, avsnitt 3.

Administrering med mat

- Hela innehållet från varje dospåse ska hällas över en liten mängd halvfast mat (t ex äppelmos eller vaniljpudding). All den blandade maten ska administreras inom 2 timmar.

Administrering med vätska

Hela innehållet från varje dospåse ska blandas med 9,4 ml vätska (vatten, mjölkchoklad eller modersmjölkersättning) för att få slutkoncentrationen 10 mg per ml. Patienten/vårdgivaren ska informeras om att följa instruktionen nedan:

- Doseringssprutan och blandningskoppen ska rengöras med varmt vatten och diskmedel och sedan sköljas och lufttorkas innan de används första gången.
- Dra upp 9,4 ml vätska i den medföljande doseringssprutan, avlägsna bubblor och överför vätskan till blandningskoppen. Alla mätningar ska vara i ml och sprutan ska användas.
- Häll hela innehållet av 1 påse (100 mg) i blandningskoppen.
- Stäng locket och skaka hårt i minst 90 sekunder tills alla klumpar har löst upp sig.
- Låt vätskan stå i 10 min för att de flesta bubblorna ska försvinna.
- Använd medföljande doseringsspruta för att mäta och administrera föreskriven volym i ml (se avsnitt 4.2). Se till att bubblorna försvunnit innan dosen administreras.
- Efter pulvret har blandats, ska tillredd suspension användas inom 2 timmar.
- Släng kvarvarande blandning som finns i blandningskoppen.
- Doseringssprutan och blandningskoppen ska rengöras med varmt vatten och diskmedel omedelbart efter användning.
- Om sprutan går sönder eller blir svår att använda, släng sprutan och använd en ny.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/016/009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 26 augusti 1996

Datum för senaste förnyade godkännandet: 26 augusti 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<https://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Norvir 100 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, oval tablett präglad med "NK" på en sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ritonavir är indicerat som farmakokinetisk förstärkare av proteashämmare som ges samtidigt som en del av antiretroviral kombinationsterapi hos patienter (vuxna samt barn äldre än 2 år) med infektion orsakad av humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2).

4.2 Dosering och administreringssätt

Ritonavir bör förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektioner.

Ritonavir filmdragerade tabletter administreras oralt och bör intagas med föda (se avsnitt 5.2).

Norvir filmdragerade tabletter ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas.

Dosering

Då ritonavir doseras som farmakokinetisk förstärkare med andra proteashämmare måste produktresumén för den specifika proteashämmaren läsas.

Följande HIV-1 proteashämmare har blivit godkända för användning tillsammans med ritonavir som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare vid följande doser.

Vuxna

Atazanavir 300 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen.
Fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen.

Lopinavir formulerad tillsammans med ritonavir (lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg eller 800 mg/200 mg).

Tipranavir 500 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 200 mg två gånger dagligen.
Tipranavir tillsammans med ritonavir ska inte användas hos behandlingsnaiva patienter.

Darunavir 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen hos antiretroviralt (ART) erfarna patienter. Darunavir 800 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen kan användas hos vissa ART-erfarna patienter. Vänligen läs produktresumén för Darunavir för mer information om dosering en gång dagligen hos ART-erfarna patienter.

Darunavir 800 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen hos ART-naiva patienter.

Pediatrisk population

Ritonavir rekommenderas för barn 2 år och äldre. För fler dosrekommendationer hänvisas till produktinformation av andra proteashämmare som är godkända att administreras tillsammans med ritonavir.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Farmakokinetisk data visar att dosjustering inte är nödvändigt för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom ritonavir primärt metaboliseras i levern, kan ritonavir vara lämpligt att med försiktighet användas som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare för patienter med njurinsufficiens, beroende på vilken proteashämmare som ritonavir kombineras med. Då njurclearance av ritonavir är försumbar, förväntas inte någon minskning av total clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ritonavir ska inte ges som en farmokokinetisk förstärkare till patienter med dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.3). I avsaknad av farmakokinetiska studier hos patienter med stabil, svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh Grade C) utan dekomensation, bör försiktighet iakttas då ritonavir används som en farmokokinetisk förstärkare eftersom ökade nivåer av den proteashämmare som ges samtidigt kan uppstå. Specifika rekommendationer för användning av ritonavir som en farmokokinetisk förstärkare hos patienter med nedsatt leverfunktion är beroende av den proteashämmare som ges samtidigt. Produktresumén för den proteashämmare som ges samtidigt bör läsas för specifik doseringsinformation hos denna patientpopulation.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Norvir för barn under 2 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ritonavir ska inte ges till patienter med dekompenenserad leversjukdom.

In vitro- och *in vivo* studier har visat att ritonavir är en potent hämmare av CYP3A- och CYP2D6-medierade biotransformationer. Den enzymmodulerande effekten av ritonavir kan vara dosberoende (se avsnitt 5.1). Följande läkemedel är kontraindicerade vid användning tillsammans med ritonavir, och såvida inget annat nämns är kontraindikationen baserad på potentialen för ritonavir att hämma metabolismen av det läkemedel som administreras samtidigt, vilket resulterar i en ökad exponering för det läkemedel som ges samtidigt samt en ökad risk för biverkningar.

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass	Orsak
Ökad eller minskad nivå av samtidigt administrerade läkemedel		
α_1 -Adrenoreceptor-antagonister	Alfuzosin	Ökade plasmakoncentrationer av alfuzosin, vilket kan leda till allvarlig hypotension (se avsnitt 4.5).
Analgetika	Petidin, propoxifen	Ökade plasmakoncentrationer av norpetidin och propoxifen. Ökar därmed risken för allvarlig andningsdepression eller hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
Kärlvidgande läkemedel	Ranolazin	Ökade plasmakoncentrationer av ranolazin, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).
Cancerläkemedel	Neratinib	Ökade plasmakoncentrationer av neratinib vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.5).
	Venetoklax	Ökade plasmakoncentrationer av venetoklax. Ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dostitreringsfasen (se avsnitt 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Ökade plasmakoncentrationer av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin. Ökar därmed risken för arytmier eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
Antibiotika	Fusidinsyra	Ökade plasmakoncentrationer av fusidinsyra och ritonavir.
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Ökade plasmakoncentrationer av astemizol och terfenadin. Ökar därmed risken för allvarliga arytmier av dessa medel.
Giktmedel	Kolkicin	Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Antipsykotika/ Neuroleptikum	Lurasidon	Ökade plasmakoncentrationer av lurasidon, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).
	Klozapin, pimoqid	Ökade plasmakoncentrationer av klozapin och pimoqid. Ökar därmed risken för allvarliga hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
	Quetiapin	Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin som kan leda till koma. Administrering tillsammans med quetiapin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).
Ergotderivat	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Ökade plasmakoncentrationer av ergotderivat som leder till akut ergotamintoxicitet, inklusive vasospasm och ischemi.
Motilitetsstimulerande medel	Cisaprid	Ökade plasmakoncentrationer av cisaprid. Ökar därmed risken för allvarlig arytmier med detta medel.

Lipidmodifierande medel		
HMG Co-A Reduktashämmare	Lovastatin, simvastatin	Ökade plasmakoncentrationer av lovastatin och simvastatin; ökar därmed risken för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.5).
Hämmare av mikrosomalt triglycerid transferprotein (MTTP)	Lomitapid	Ökade plasmakoncentrationer av lomitapid (se avsnitt 4.5).
PDE5 hämmare	Avanafil	Ökade plasmakoncentrationer av avanafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
	Sildenafil	Kontraindicerad då den enbart används för patienter med pulmonell arteriell hypertoni (PAH). Ökar plasmakoncentrationerna av sildenafil och ökar därmed risken för sildenafil-associerade biverkningar (vilka inkluderar hypotension och synkope). Se avsnitt 4.4 och 4.5 för samtidig administrering av sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Ökade plasmakoncentrationer av vardenafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Lugnande medel	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam	Ökade plasmakoncentrationer av klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam. Därmed ökar risken för extrem sedering och andningsdepression av dessa medel. (Gällande försiktighet för parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5).
Minskad nivå av ritonavir		
Naturläkemedel	Johannesört	Naturläkemedel innehållande Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) på grund av risken av minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av ritonavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Ritonavir används som farmakokinetisk förstärkare med andra proteashämmare. Samtliga detaljer gällande varning och försiktighet som är relevant för den specifika proteashämmaren bör övervägas och därför bör produktresumén för den specifika proteashämmaren läsas.

Ritonavir är inte ett botemedel för HIV-1-infektion eller AIDS. Patienter som får ritonavir eller någon annan antiretroviral behandling kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av en HIV-1-infektion. Därför ska patienter följas noga av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med HIV-associerade sjukdomar.

Patienter med andra samtidiga tillstånd

Patienter med kronisk diarré eller malabsorption

Noggrann uppföljning rekommenderas vid förekomst av diarré. Den relativt höga frekvensen av diarré under behandlingen med ritonavir kan försämra absorptionen och effekten (på grund av sänkt compliance) av ritonavir eller annat samtidigt administrerat läkemedel. Allvarlig och ihållande kräkning och/eller diarré i samband med användning av ritonavir kan också påverka njurfunktionen. Det är tillrådligt att övervaka njurfunktionen hos patienter med försämrad njurfunktion.

Hemofili

Fall av ökad blödning inklusive spontant hudhematom och hemartros har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B, vilka behandlats med proteashämmare. Till vissa av dessa patienter gavs tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare, alternativt återinsattes behandlingen om den avbrutits. Ett orsakssamband har anförts men verkningsmekanismen har inte klarlagts. Patienter med blödarsjuka skall därför göras uppmärksamma på risken för ökad blödningsbenägenhet.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Pankreatit

Pankreatit bör övervägas vid kliniska symptom (illamående, kräkningar, buksmärta) eller avvikelser i laboratorievärden (som till exempel förhöjda serumlipas- eller amylasvärden), vilka tyder på pankreatit. Patienter som uppvisar dessa symptom bör utvärderas och Norvirbehandlingen avbrytas om diagnosen pankreatit ställs (se avsnitt 4.8).

Immunrekonstitutionssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis jiroveci pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats under immunrekonstitution; dock varierar rapporteringstiden till insjuknande, vilket kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats.

Leversjukdom

Ritonavir skall inte ges till patienter med dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.2). Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessa medicinska preparat.

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas.

Njursjukdom

Då njurclearance av ritonavir är försumbar, förväntas ej totalt clearance sjunka vid njurinsufficiens (se även avsnitt 4.2).

Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi, proximal tubulär skada (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats i samband med användning av tenofoviridisoproxilfumarat (DF) i klinisk användning (se avsnitt 4.8).

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmassa), så har fall av osteonekros rapporterats främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsterapi (CART). Patienter ska rådats att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Förlängning i PR intervallet

Ritonavir har visat sig orsaka måttliga asymtomatiska förlängningar av PR intervallet hos en del friska frivilliga. Sällsynta rapporter av 2:a eller 3:e gradens atrioventrikulärt block hos patienter med underliggande strukturell hjärtsjukdom och befintliga avvikelser i retledningssystemet eller hos patienter som har fått läkemedel kända för att förlänga PR intervallet (såsom verapamil eller atazanavir) har rapporterats hos patienter som fått ritonavir. Ritonavir ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 5.1).

Interaktioner med andra läkemedel

HIV-proteashämmare som ges samtidigt med ritonavir

Interaktionsprofilerna av HIV-proteashämmare som administreras samtidigt med låga doser av ritonavir, är beroende av den specifika proteashämmaren som administreras samtidigt.

För en beskrivning av mekanismerna och de potentiella mekanismerna som bidrar till interaktionsprofilen för proteashämmaren, se avsnitt 4.5. Läs även produktresumén för den specifika bostrade proteashämmaren.

Tipranavir

Samtidig administrering av tipranavir med 200 mg ritonavir har associerats med rapporter av klinisk hepatit och dekomensation av levern inklusive några dödsfall. Extra övervakning ska ske hos patienter med kronisk hepatit B- eller hepatit C-infektion, eftersom dessa patienter löper större risk att få levertoxicitet.

Doser av ritonavir lägre än 200 mg två gånger dagligen bör inte användas då de kan påverka effektprofilen av kombinationen.

Fosamprenavir

Samtidig administrering av fosamprenavir och ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte utvärderats kliniskt. Användningen av högre doser ritonavir kan förändra säkerhetsprofilen av kombinationen och rekommenderas därmed inte.

Atazanavir

Samtidig administrering av atazanavir och ritonavirdoser högre än 100 mg en gång dagligen har inte utvärderats kliniskt. Användningen av högre doser ritonavir kan förändra säkerhetsprofilen av atazanavir (hjärteffekter, hyperbilirubinemi) och rekommenderas därmed inte. Endast vid samtidig administrering av atazanavir med ritonavir kan en dosökning till 200 mg en gång dagligen övervägas vid behandling med efavirenz under noggrann klinisk monitorering. Läs produktresumén för atazanavir för mer information.

Andra icke-antiretrovirala läkemedel som ges samtidigt med ritonavir

Följande varning och försiktighetsmått skall övervägas om ritonavir används som ett antiretroviralt medel. När ritonavir används som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare vid nivåerna 100 mg och 200 mg kan det inte antagas att följande varningar och försiktighetsmått gäller. När

ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare bör samtliga detaljer gällande varning och försiktighet som är relevant till den speciella proteashämmaren övervägas och därför bör produktresumén, avsnitt 4.4, för den speciella proteashämmaren läsas för att utvärdera ifall informationen nedan är aktuell.

PDE5 hämmare

Förskrivning av sildenafil eller tadalafil för behandling av erektil dysfunktion till patienter som behandlas med ritonavir bör ske med särskild försiktighet. Samtidig administrering av ritonavir och dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer betydligt och kan resultera i associerade biverkningar såsom hypotension och förlängd erektion (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av avanafil eller vardenafil med ritonavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av sildenafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerad hos patienter med pulmonell arteriell hypertoni (PAH) (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reduktashämmare

HMG-CoA reduktashämmarna simvastatin och lovastatin är i hög grad beroende av CYP3A-metabolism varför samtidig användning av ritonavir tillsammans med simvastatin eller lovastatin inte rekommenderas då det föreligger en ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Försiktighet måste också iaktas och en sänkning av dosen bör övervägas om ritonavir används samtidigt med atorvastatin som metaboliseras i mindre utsträckning av CYP3A. Elimineringen av rosuvastatin är inte beroende av CYP3A, emellertid har en ökning i rosuvastatinexponering rapporterats då ritonavir ges samtidigt. Orsaken till denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Då den ges tillsammans med ritonavir doserad som en farmakokinetisk förstärkare eller som ett antiretroviralt medel ska de lägsta doserna av atorvastatin eller rosuvastatin administreras. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A och interaktioner förväntas inte med ritonavir. Om behandling med en HMG-CoA reduktashämmare är indicerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

Kolkicin

Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter behandlade med kolkicin och starka CYP3A-hämmare såsom ritonavir (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Digoxin

Förskrivning av ritonavir till patienter som använder digoxin bör ske med särskild försiktighet eftersom samtidig administrering av ritonavir och digoxin förväntas öka digoxinnivåerna. De förhöjda digoxinnivåerna kan sjunka efter hand (se avsnitt 4.5).

Till patienter, som redan använder digoxin när ritonavir introduceras, skall digoxindosen reduceras till hälften av patientens normala dos och patienten behöver följas noggrannare än normalt under flera veckor efter initiering av samtidig behandling med ritonavir och digoxin.

Till patienter, som redan använder ritonavir när digoxin introduceras, skall digoxin introduceras mer gradvis än normalt. Digoxinnivåer skall monitoreras oftare än normalt under denna period, dosjusteringar utföras om så är nödvändigt, baserade på kliniska, elektrokardiografiska resultat och på digoxinnivåerna.

Etinylestradiol

Eftersom ritonavir vid terapeutiska eller låga doser kan minska effekten av samtidigt administrerade östrogenbaserade orala preventivmedel och förändra blödningsprofilen i livmodern, bör barriär- eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas.

Glukokortikoider

Samtidig användning av ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna, inklusive Cushing's syndrom och adrenal suppression (se avsnitt 4.5).

Trazodon

Förskrivning av ritonavir till patienter som använder trazodon bör ske med särskild försiktighet. Trazodon är ett CYP3A4-substrat och vid samtidig administrering med ritonavir förväntas trazodonnivåerna att öka. Biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope har observerats i singel-dos interaktionsstudier på friska frivilliga (se avsnitt 4.5).

Rivaroxaban

Det rekommenderas inte att använda ritonavir hos patienter som får rivaroxaban, på grund av risken för ökad blödning (se avsnitt 4.5).

Riociguat

Samtidig användning av ritonavir rekommenderas inte på grund av risken för ökad exponering för riociguat (se avsnitt 4.5).

Vorapaxar

Samtidig användning av ritonavir rekommenderas inte på grund av risken för ökad exponering för vorapaxar (se avsnitt 4.5).

Bedakilin

Starka CYP3A4-hämmare, så som proteashämmare, kan öka exponeringen av bedakilin vilket potentiellt kan öka risken för bedakilin-relaterade biverkningar. Därför ska kombinationen av bedakilin med ritonavir undvikas. Om nyttan däremot överväger risken, måste samtidig administrering av bedakilin med ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.5 och bedakilins produktresumé).

Delamanid

Samtidig administrering av delamanid och en stark CYP3A-hämmare (ritonavir) kan öka exponeringen för en delamanidmetabolit, vilket har associerats med QTc-förlängning. Om samtidig administrering av delamanid och ritonavir bedöms vara nödvändig, rekommenderas därför mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid (se avsnitt 4.5 och produktresumén för delamanid).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ritonavir har en hög affinitet till flera cytokrom P450 (CYP)-isoformer och kan hämma oxidation i följande rangordning: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administrering av ritonavir och läkemedel som i huvudsak metaboliseras av CYP3A kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av det andra läkemedlet, vilket kan öka eller förlänga dess terapeutiska effekt eller biverkningar. För vissa specifika läkemedel (t ex alprazolam) kan den hämmande effekten av ritonavir på CYP3A4 minska med tiden. Ritonavir har också en hög affinitet för P-glykoprotein och kan hämma detta transportprotein. Ritonavirs hämmande effekt (med eller utan andra proteashämmare) på P-gp aktivitet kan minska med tiden. (t ex digoxin och fexofenadin – se tabell nedan 'Ritonavireffekter på Icke-antiretrovirala läkemedel'). Ritonavir kan inducera glukuronidering och oxidation via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 ökar därmed biotransformeringen av vissa läkemedel som metaboliseras på detta sätt och kan därmed resultera i minskad exponering för dessa läkemedel, vilket kan minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

Viktig information gällande läkemedelsinteraktioner då ritonavir används som farmakologisk förstärkare av andra proteashämmare finns även i produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt.

Läkemedel som påverkar ritonavirnivåer

Serumnivåer av ritonavir kan reduceras vid samtidig användning av naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer. Naturläkemedel, som innehåller johannesört, får därför inte användas i kombination med ritonavir. Om en patient redan tar johannesört, sätt ut johannesört och kontrollera om möjligt virusnivåerna. Nivåerna av ritonavir kan öka vid utsättande av johannesört. Ritonavirdosen kan behöva justeras. Den inducerande effekten kan bestå minst 2 veckor efter utsättandet av behandling med johannesört (se avsnitt 4.3).

Serumnivåer av ritonavir kan påverkas av vissa läkemedel som administreras samtidigt (t ex fenytoin och rifampicin). Dessa interaktioner finns beskrivna i läkemedelsinteraktionstabellen nedan.

Läkemedel som påverkas vid användning av ritonavir

Interaktioner mellan ritonavir och proteashämmare, andra antiretrovirala medel än proteashämmare och andra ickeantiretrovirala läkemedel är listade i tabellen nedan. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.

Läkemedelsinteraktioner – Ritonavir med proteashämmare

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Norvir (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ 2-faldig	↑ 11-faldig ↑ 3-7-faldig
Ritonavir ökar serumnivåerna av atazanavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Kliniska studier bekräftar säkerhet och effekt av 300 mg atazanavir en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen hos behandlingserfarna patienter. För mer information hänvisas läkare till produktresumén för atazanavir.					
Darunavir	600, singel	100 q12h	Darunavir	↑ 14-faldig	
Ritonavir ökar serumnivåerna av darunavir på grund av en hämning av CYP3A. Darunavir måste ges tillsammans med ritonavir för att säkerställa dess terapeutiska effekt. Ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte studerats med darunavir. För ytterligare information hänvisas till produktresumén för darunavir.					
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ 2,4-faldig	↑ 11-faldig
Ritonavir ökar serumnivåerna av amprenavir (från fosamprenavir) som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Fosamprenavir måste ges tillsammans med ritonavir för att få terapeutisk effekt. Kliniska studier bekräftar säkerhet och effekt av fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. Ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte studerats med fosamprenavir. För mer information hänvisas läkare till produktresumén för fosamprenavir.					

Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir ²	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
Ritonavir ökar serumnivåerna av indinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Lämpliga doser för denna kombination, med avseende på effekt och säkerhet, är inte säkerställda. Minimal fördel av ritonavir-medierad farmakokinetisk förstärkning nås med doser högre än 100 mg två gånger dagligen. Vid de fall då man ger ritonavir (100 mg två gånger dagligen) tillsammans med indinavir (800 mg två gånger dagligen) krävs försiktighet då risken för nefrolitiasis kan vara förhöjd.					
Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 till 39%	ND
Ritonavir ökar serumnivåerna av nelfinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Lämpliga doser för denna kombination, med avseende för effekt och säkerhet har inte blivit säkerställd. Minimal fördel av ritonavirmedierad farmakokinetisk förstärkning nås med doser högre än 100 mg två gånger dagligen.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑ 11-faldig	↑ 29-faldig
			Ritonavir	↓ 40%	ND
Ritonavir ökar serumnivåerna av tipranavir på grund av en hämning av CYP3A. Tipranavir måste ges med låga doser av ritonavir för att säkerställa den terapeutiska effekten. Ritonavirdoser lägre än 200 mg två gånger dagligen skall inte användas tillsammans med tipranavir då de kan riskera effekten av kombinationen. För mer information hänvisas läkare till produktresumén för tipranavir.					
ND: Ej bekräftat.					
1. Baserat på en jämförande korsstudie med enbart 400 mg amprenavir en gång dagligen.					
2. Baserat på en jämförande korsstudie med enbart 800 mg indinavir tre gånger dagligen.					

Läkemedelsinteraktioner – Ritonavir med antiretroviralt läkemedel, andra än proteashämmare

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Norvir (mg)	Utvärdera t läkemedel	AUC	C _{min}
Maravirok	100 q12h	100 q12h	Maravirok	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir ökar serumnivåerna av maravirok på grund av en hämning på CYP3A. Maravirok kan ges tillsammans med ritonavir för att öka exponeringen av maravirok. För ytterligare information hänvisas till produktresumén för maravirok.					
Raltegravir	400 singeldos	100 q12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Samtidig administrering av ritonavir och raltegravir resulterar i en mindre sänkning av raltegravir nivåerna.					

Ritonavir effekter på icke-antiretrovirala läkemedel som administreras samtidigt

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Norvir (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedels AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedels Cmax
Alfa ₁ -Adrenoreceptorantagonist				
Alfuzosin	Ritonavir som administreras samtidigt ökar troligen plasmakoncentrationerna av alfuzosin och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Amfetaminderivat				
Amfetamin	Ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och som ett resultat förväntas den öka koncentrationerna av amfetamin och dess derivat. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med antiretrovirala doser av ritonavir (se avsnitt 4.4).			
Analgetika				
Buprenorfin	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑ 108%
Glukuronid metaboliter			↔	↔
Ökningarna av plasmanivåer av buprenorfin och dess aktiva metabolit ledde inte till någon klinisk signifikant farmakodynamisk förändring i en grupp av opioidtoleranta patienter. Dosjustering av buprenorfin eller ritonavir är troligen inte nödvändig då dessa ges tillsammans. Då ritonavir används i kombination med andra proteashämmare och buprenorfin bör doseringsanvisning i produktresumén läsas för den proteashämmare som ges samtidigt.				
Petidin, propoxifen	Ritonavir som administreras samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av norpetidin och propoxifen och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av fentanyl. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar (inklusive andningsdepression) rekommenderas när fentanyl ges samtidigt med ritonavir.			
Metadon ¹	5, singeldos	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%
Ökade metadondoser kan vara nödvändigt vid samtidig administrering med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare på grund av induktion av glukuronidering. Dosjustering bör övervägas baserat på patientens kliniska svar på metadonbehandling.				
Morfin	Morfinnivåer kan minska på grund av induktion av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare.			

Kärlvidgande läkemedel				
Ranolazin	På grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av ranolazin öka. Samtidig administrering med ranolazin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Ritonavir som ges samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon och kinidin och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Digoxin	0,5 singel IV-dos	300 q12h, 3 dagar	↑ 86%	ND
	0,4 singel oraldos	200 q12h, 13dagar	↑ 22%	↔
Denna interaktion kan bero på en modifiering av P-glykoprotein medierad digoxin efflux av ritonavir doserat som ett antiretroviral läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Förhöjda digoxinnivåer som ses hos patienter som ges ritonavir kan minska med tiden då induktion utvecklas (se avsnitt 4.4).				
Astmamedel				
Teofyllin ¹	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
En ökad dos av teofyllin kan krävas vid samtidig administrering med ritonavir, på grund av CYP1A2 induktion.				

**Cancerläkemedel
och kinashämmare**

Afatinib	20 mg, enkeldos	200 q12h/1h innan	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkeldos	200 q12h/samtidigt	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkeldos	200 q12h/6h efter	↑ 11%	↑ 5%
	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av bröstcancerresistensprotein (BCRP) och akut hämning av P-gp, orsakad av ritonavir. Graden av ökning av AUC och C _{max} beror på tidpunkten för administrering av ritonavir. Administrering av afatinib med ritonavir ska göras med försiktighet (se produktresumén för afatinib). Biverkningar förknippade med afatinib ska bevakas.			
Abemaciclib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av abemaciclib och ritonavir bör undvikas. Om samtidig administrering bedöms som oundviklig, se produktresumén för abemaciclib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med abemaciclib ska bevakas.			
Apalutamid	Apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering av ritonavir och potentiell förlust av virologiskt svar. Dessutom kan serumkoncentrationer av apalutamid öka vid samtidig administrering av ritonavir vilket, kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive kramper. Samtidig användning av ritonavir och apalutamid rekommenderas inte.			
Ceritinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-gp, orsakad av ritonavir. Administrering av ceritinib med ritonavir ska göras med försiktighet. Se produktresumén för ceritinib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med ceritinib ska bevakas.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Serumkoncentrationerna kan öka vid samtidig administrering med ritonavir som resulterar i en risk för ökat antal biverkningar.			
Enkorafenib	Serumkoncentrationer kan öka vid samtidig administrering med ritonavir vilket kan öka risken för toxicitet, inklusive risk för allvarliga biverkningar som förlängt QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib och ritonavir bör undvikas. Om nyttan att använda ritonavir tillsammans med enkorafenib överväger risken, ska patienter övervakas noggrant med avseende på säkerhet.			
Fostamatinib	Samtidig administrering av fostamatinib och Kaletra kan öka exponeringen för R406, metaboliten av fostamatinib, vilket resulterar i dosrelaterade biverkningar som levertoxicitet, neutropeni, hypertoni eller diarré. Läs produktresumén för fostamatinib för rekommendationer om dosreduktion om sådana biverkningar uppstår.			

Ibrutinib	Serumkoncentrationen av ibrutinib kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir, som resulterar i ökad risk för toxicitet inklusive risk för tumörlyssyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib och ritonavir bör undvikas. Om nyttan att använda ritonavir överväger riskerna så skall ibrutinib-dosen reduceras till 140 mg och patienten skall noga monitoreras för eventuell toxicitet.			
Neratinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av ritonavir. Samtidig användning av neratinib med ritonavir är kontraindicerat på grund av allvarliga och/eller livshotande potentiella reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.3).			
Venetoklax	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir, som resulterar i ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dositreringsfasen (se avsnitt 4.3 och produktresumén för venetoklax). För patienter som har slutfört dositreringsfasen och dagligen tar samma dos av venetoklax, ska dosen venetoklax minskas med minst 75 % vid samtidig användning med en stark CYP3A-hämmare (se produktresumén för venetoklax för doseringsanvisning).			
Antikoagulantia				
Dabigatranetexilat Edoxaban	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-gp hämning orsakad av ritonavir. Klinisk monitorering och/eller dosreduktion av direktverkande oralt antikoagulantium (DOAK) ska övervägas när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med ritonavir			
Rivaroxaban	10, singeldos	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
	Hämning av CYP3A och P-gp leder till ökade plasmanivåer och farmakodynamiska effekter av rivaroxaban som kan leda till en ökad blödningsrisk. Därför rekommenderas inte användning av ritonavir till patienter som får rivaroxaban.			
Vorapaxar	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A, orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av vorapaxar och ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för vorapaxar).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, singeldos	400 q12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Induktion av CYP1A2 och CYP2C9 ledde till sänkta nivåer av R-warfarin medan låg farmakokinetisk effekt märktes på S-warfarin då de administrerades tillsammans med ritonavir. Sänkta R-warfarin nivåer kan leda till sänkt antikoagulation, därför rekommenderas att antikoagulationsparametrarna övervakas då warfarin administreras samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare.			

Antikonvulsiva				
Karbamazepin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas höja plasmakoncentrationerna av karbamazepin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när karbamazepin ges samtidigt med ritonavir.			
Divalproex, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inducerar oxidation via CYP2C9 och glukuronidering och förväntas som ett resultat sänka plasmakoncentrationer av antikonvulsiva. Noggrann övervakning av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då dessa läkemedel administreras tillsammans med ritonavir. Fenytoin kan sänka serumnivåer av ritonavir.			
Antidepressiva				
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och förväntas som ett resultat öka koncentrationerna av imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med antiretrovirala doser av ritonavir (se avsnitt 4.4).			
Desipramin	100 singel oraldos	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
	AUC och C _{max} av 2-hydroxmetaboliten reducerades 15 respektive 67%. Dosreducering av desipramin rekommenderas vid samtidig administrering med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel.			
Trazodon	50, singeldos	200 q12h	↑ 2,4-faldig	↑ 34%
	En ökad frekvens av trazodon-relaterade biverkningar sågs när den administrerades samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Om trazodon administreras samtidigt med ritonavir, skall kombinationen användas med försiktighet genom att initiera trazodon vid den lägsta dosen och övervaka för kliniskt svar och tolerabilitet.			
Giktmedel				
Kolkicin	Koncentrationen av kolkicin förväntas öka vid samtidig administrering av ritonavir. Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion som behandlats med kolkicin och ritonavir (hämmning av CYP3A4 och P-gp), se avsnitt 4.3 och 4.4. Se produktresumén för kolkicin.			

Antihistaminer				
Astemizol, terfenadin	Ritonavir som administreras samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av astemizol och terfenadin och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir kan modifiera P-glykoproteinmedierad fexofenadin efflux då den doseras som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakaokinetisk förstärkare av andra proteashämmare vilket resulterar i ökade koncentrationer av fexofenadin. Ökade fexofenadinnivåer kan minska över tiden då induktion utvecklas.			
Loratadin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A och förväntas öka plasmakoncentrationerna av loratadin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när loratadin ges samtidigt med ritonavir.			
Antibiotikum				
Fusidinsyra	Ritonavir som administreras samtidigt ökar troligen plasmakoncentrationerna av både fusidinsyra och ritonavir och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Rifabutin ¹	150	500 q12h,	↑ 4-faldig	↑ 2,5-faldig
	dagligen			
25- <i>O</i> -desacetyl rifabutin metabolit			↑ 38-faldig	↑ 16-faldig
	Sänkning av rifabutin dosen till 150 mg 3 gånger per vecka kan vara lämpligt för vissa proteashämmare när de administreras samtidigt med ritonavir som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt skall läsas för exakta rekommendationer. Hänsyn skall tas till generella riktlinjer gällande lämplig behandling av tuberkulos hos HIV-infekterade patienter.			
Rifampicin	Trots att rifampicin kan inducera metabolism av ritonavir, visar begränsad data att när höga doser av ritonavir (600 mg två gånger dagligen) administreras tillsammans med rifampicin är den förstärkta inducerade effekten av rifampicin (vid sidan av den som ritonavir själv ger) liten och har troligen inte någon klinisk relevant effekt på ritonavirnivåer vid högdos ritonavir. Effekten av ritonavir på rifampicin är inte känd.			
Vorikonazol	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	Samtidig administrering av vorikonazol och ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare skall undvikas, såvida inte nyttan med vorikonazol överväger riskerna för patienten.			
Atovakvon	Ritonavir doserad som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inducerar glukuronidering som förväntas reducera plasmakoncentrationerna av atovakvon. Noggrann monitorering av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då atovakvon administreras samtidigt med ritonavir.			

Bedakilin	Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. I en interaktionsstudie med singeldos bedakilin och flerdos lopinavir/ritonavir ökade bedakilins AUC med 22%. Denna ökning beror sannolikt på ritonavir och en mer uttalad effekt kan observeras under långvarig samtidig administrering. På grund av risken för bedakilinrelaterade biverkningar ska samtidig administrering undvikas. Om nyttan överväger risken måste samtidig administrering av bedakilin med ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.4 och bedakilins produktresumé).			
Klaritromycin	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromycinmetabolit			↓ 100%	↓ 99%
	På grund av det stora terapeutiska fönstret av klaritromycin bör ingen dosreducering vara nödvändig hos patienter med normal njurfunktion. Klaritromycindoser större än 1 g per dag ska inte administreras samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviral läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. För patienter med njursvikt bör en dosreducering av klaritromycin övervägas: för patienter med kreatininclearance 30 till 60 ml/min skall dosen reduceras med 50%, för patienter med kreatininclearance lägre än 30 ml/min skall dosen reduceras med 75%.			
Delamanid	Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. I en läkemedelsinteraktionsstudie med friska frivilliga, med 100 mg delamanid två gånger dagligen och 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen i 14 dagar, ökade exponeringen för delamanidmetaboliten DM-6705 med 30%. Om samtidig administrering av delamanid och ritonavir bedöms vara nödvändig rekommenderas mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid, på grund av risk för QTc-förlängning associerad med DM-6705 (se avsnitt 4.4 och produktresumén för delamanid).			
Erytromycin, itrakonazol	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av erytromycin och itrakonazol. Noggrann monitorering av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när erytromycin eller itrakonazol ges tillsammans med ritonavir.			
Ketokonazol	200 dagligen	500 q12h	↑ 3,4-faldig	↑ 55%
	Ritonavir inhiberar CYP3A-medierad metabolism av ketokonazol. På grund av en ökad frekvens av gastrointestinala och leverbiverkningar, bör en dossänkning av ketokonazol övervägas när den ges samtidigt med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel.			
Sulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160, singeldos	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔

Dosändring av sulfametoxazole/trimetoprim under pågående ritonavirbehandling är inte nödvändigt.

Antipsykotika/Neuroleptika

Clozapin, pimoqid	Samtidig administrering med ritonavir förväntas resultera i ökade plasmakoncentrationer av clozapin eller pimoqid och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och ökar därmed koncentrationerna av haloperidol, risperidon och tioridazin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir som ett antiretroviralt läkemedel.
Lurasidon	På grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av lurasidon öka. Samtidig administrering med lurasidon är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Quetiapin	På grund av CYP3A-hämning av ritonavir, förväntas koncentrationerna av quetiapin öka. Samtidig administrering av ritonavir och quetiapin är kontraindicerat eftersom quetiapin-relaterad toxicitet kan öka (se avsnitt 4.3).

β2-agonist (långverkande)

Salmeterol	Ritonavir hämmar CYP3A4 och som ett resultat förväntas en synbar ökning i plasmakoncentrationer av salmeterol. Därför rekommenderas inte samtidig användning.
------------	---

Kalciumflödeshämmare

Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas höja plasmakoncentrationerna av kalciumkanalantagonister. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir.
---------------------------------	--

Endotelinantagonister

Bosentan	Samtidig administrering av bosentan och ritonavir kan öka den maximala koncentrationen (C_{max}) av bosentan vid steady state och arean under kurvan (AUC).
Riociguat	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-gp, orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av riociguat och ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för riociguat).

Ergotderivat

Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Samtidig administrering av ritonavir förväntas höja plasmakoncentrationerna av ergotderivat och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
--	--

Motilitetstimulerande medel

Cisaprid	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i förhöjda plasmakoncentrationer av cisaprid och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
----------	--

HCV direktverkande antivirala medel

Glekaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B-hämning orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir och ritonavir är inte rekommenderat på grund av ökad risk för ALAT-höjningar associerade med ökad glekaprevirexponering.
--------------------------	--

HCV-proteashämmare

Simeprevir	200 qd 100 q12h ↑ 7,2-gånger ↑ 4,7-gånger Ritonavir ökar plasmakoncentrationen av simeprevir på grund av CYP3A4-inhibering. Samtidig administrering av ritonavir med simeprevir rekommenderas inte.
------------	---

HMG Co-A Reduktashämmare

Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	HMG-CoA reductashämmare vilka är mycket beroende av CYP3A metabolism, såsom lovastatin och simvastatin, förväntas ha markant förhöjda plasmakoncentrationer då de ges samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Eftersom ökade koncentrationer av lovastatin och simvastatin kan predisponera patienter för myopati inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel tillsammans med ritonavir kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A för metabolism. Elimineringen av rosuvastatin är inte beroende av CYP3A, emellertid har en ökning i rosuvastatinexponering rapporterats då ritonavir ges samtidigt. Orsaken till denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Vid användning tillsammans med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare, skall de lägsta möjliga doserna av atorvastatin eller rosuvastatin administreras. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte CYP3A-beroende, och interaktioner med ritonavir förväntas inte. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indikerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin.
---	--

Hormonella preventivmedel

Etinylestradiol	50 µg 500 q12h ↓ 40% ↓ 32% singeldos
	På grund av minskade etinylestradiol-koncentrationer bör barriär- eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas vid samtidig ritonaviranvändning doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Ritonavir kan förändra blödningsprofilen i livmodern och reducera effekten hos östrogenbaserade orala preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Immunosuppressiva				
Ciclosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av ciclosporin, takrolimus eller everolimus. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir.			
Lipidmodifierande medel				
Lomitapid	CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid och starka hämmare kan ge en 27-faldig ökning av exponeringen. Koncentrationerna av lomitapid förväntas öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir. Samtidig användning av ritonavir med lomitapid är kontraindicerat (se produktresumén för lomitapid) (se avsnitt 4.3).			
Fosfodiesterashämmare (PDE5)				
Avanafil	50, singeldos	600 q12h	↑ 13-faldig	↑ 2,4-faldig
Användning av avanafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).				
Sildenafil	100, singeldos	500 q12h	↑ 11-faldig	↑ 4-faldig
Samtidig administrering av sildenafil för behandling av erektil dysfunktion och ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare ska ske med försiktighet och inte i några fall ska sildenafildoser överstiga 25 mg under 48 timmar (se även avsnitt 4.4). Samtidig användning av sildenafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerat hos patienter med lungarteriell hypertoni (se avsnitt 4.3).				
Tadalafil	20, singeldos	200 q12h	↑ 124%	↔
Samtidig användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion och ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare ska ske med försiktighet och med sänkta doser på högst 10 mg tadalafil var 72 timme samt med ökad biverkningsövervakning (se avsnitt 4.4).				
Se produktresumén för tadalafil vid samtidig användning av tadalafil och ritonavir hos patienter med pulmonell arteriell hypertoni.				
Vardenafil	5, singeldos	600 q12h	↑ 49-faldig	↑ 13-faldig
Samtidig administrering av vardenafil med ritonavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).				

Sederande/lugnande

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt och parenteralt midazolam	Samtidig administrering med ritonavir förväntas höja plasmakoncentrationerna av klorazepat, diazepam, estazolam och flurazepam och är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Midazolam metaboliseras i stor omfattning av CYP3A4. Samtidig administrering med ritonavir kan orsaka en stor koncentrationsökning av denna benzodiazepin. Ingen interaktionsstudie har gjorts för att undersöka samtidig administrering av ritonavir och benzodiazepiner. Baserat på data för andra CYP3A4-hämmare, förväntas plasmakoncentrationerna av midazolam vara markant högre då midazolam ges oralt. Ritonavir ska på grund av detta inte ges samtidigt med oralt administrerat midazolam (se avsnitt 4.3) och samtidig administrering av ritonavir och parenteralt midazolam ska ske med försiktighet. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare visar på en möjlig 3-4-faldig ökning i plasmanivåer av midazolam. Om ritonavir ges samtidigt med parenteralt midazolam, ska detta ske på en intensivvårdsavdelning eller liknande, vilken kan säkerställa noggrann övervakning och lämplig medicinsk åtgärd vid andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en enstaka dos midazolam administreras.			
Triazolam	0,125 singeldos	200, 4 doser	↑ >20-faldig	↑ 87%
	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i ökade plasmakoncentrationer för triazolam och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Petidin	50 oral singeldos	500 q12h	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidin metabolit			↑ 47%	↑ 87%
	Användningen av petidin och ritonavir är kontraindicerat på grund av en ökad koncentration av metaboliten norpetidin, vilken har både analgetisk och CNS-stimulerande aktivitet. Förhöjda norpetidin koncentrationer kan öka risken av CNS effekter (t ex kramper), se avsnitt 4.3.			
Alprazolam	1, singeldos	200 q12h, 2 dagar	↑ 2,5-faldig	↔
		500 q12h, 10 dagar	↓ 12%	↓ 16%
	Alprazolammetabolism var inhiberad efter introduktion av ritonavir. Efter ritonavir användning i 10 dagar sågs ingen inhiberande effekt av ritonavir. Försiktighet krävs under de första dagarna då alprazolam administreras tillsammans med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare, innan induktion av alprazolammetabolism utvecklas.			

Buspiron	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A och förväntas höja plasmakoncentrationerna av buspiron. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när buspiron ges samtidigt med ritonavir.			
Sömnmedel				
Zolpidem	5	200, 4 doser	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem och ritonavir kan administreras tillsammans med noggrann övervakning för kraftiga sedativa effekter.				
Rökavvänjningsmedel				
Bupropion	150	100 q12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 q12h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion metaboliseras i huvudsak av CYP2B6. Samtidig administrering av bupropion tillsammans med upprepade doser av ritonavir förväntas sänka bupropionnivåerna. Dessa effekter tros bero på induktion av bupropionmetabolism. Då ritonavir också har visat sig hämma CYP2B6 <i>in vitro</i> så ska den rekommenderade dosen av bupropion inte överskridas. I motsats till långtidsadministrering av ritonavir så fanns det ingen märkbar interaktion med bupropion efter en kort tids administrering av låga doser av ritonavir (200 mg två gånger dagligen i 2 dagar), vilket kan tyda på att sänkningar i bupropionkoncentrationer kanske inte initieras förrän efter åtskilliga dagar efter påbörjad samtidig administrering med ritonavir.				

Steroider

Inhalerbart, injicerbart eller intranasalt flutikasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Kortikosteroida systemeffekter inklusive Cushing's syndrom och adrenal suppression (kortisol plasmanivåerna noterades ha sänkts 86% i ovannämnda studie) har rapporterats hos patienter som fått ritonavir och administrerats inhalerat eller intranasalt flutikasonpropionat; liknande effekter kan även uppstå med andra kortikosteroider som metaboliseras via CYP3A4 t ex budesonid och triamcinolon. Samtidig användning av ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare och dessa glukokortikoider rekommenderas därför inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dossänkning av glukokortikoiden bör övervägas med noggrann övervakning av lokala och systemiska effekter, eller byte till en glukokortikoid som inte är ett substrat för CYP3A4 (t ex beklometason). Vid utsättande av glukokortikoider krävs progressiv dosreducering över en längre period.
Dexametason	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A och förväntas öka plasmakoncentrationerna av dexametason. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dexametason administreras samtidigt med ritonavir.
Prednisolon	20 200 q12h ↑ 28% ↑ 9% Noggrann monitorering av de terapeutiska effekterna och biverkningar rekommenderas då prednisolon administreras samtidigt med ritonavir. AUC för metaboliten prednisolon ökade med 37 och 28% efter 4 respektive 14 dagar ritonavir.

Thyreoideahormonsubstitution

Levotyroxin	Efter marknadsföring har fall som indikerar en potentiell interaktion mellan ritonavirhaltiga läkemedel och levotyroxin rapporterats. Sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) ska övervakas hos patienter som behandlas med levotyroxin åtminstone den första månaden efter påbörjad och/eller avslutad ritonavirbehandling.
	ND: Ej utvärderat 1. Baserat på en parallell gruppjämförelse 2. Sulfametoxazol administrerades tillsammans med trimetoprim.

Kardiella och neurologiska händelser har rapporterats när ritonavir administrerats tillsammans med disopyramid, mexiletin eller nefazodon. Möjlig läkemedelsinteraktion kan inte uteslutas.

Förutom interaktionerna ovan, eftersom ritonavir är i hög grad proteinbundet, ska risken för ökade terapeutiska och toxiska effekter beroende på s.k. proteinbindningsbortträngning av samtidigt administrerade läkemedel beaktas.

Viktig information gällande läkemedelsinteraktioner då ritonavir doseras som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare finns även i produktresumén för den proteashämmaren som ges samtidigt.

Protonpumpshämmare och H₂-receptor antagonister

Protonpumpshämmare och H₂-receptor antagonister (t ex omeprazol eller ranitidin) kan minska koncentrationerna för proteashämmare som ges samtidigt. För specifik information gällande påverkan vid samtidig administrering av syrereducerande ämnen hänvisas till produktresumén för den proteashämmare som ges samtidigt. Baserat på interaktionsstudier med ritonavir boostrad proteashämmare (lopinavir/ritonavir, atazanavir), så påverkar inte samtidig administrering av omeprazol eller ranitidin ritonavirs effekt som farmakokinetisk förstärkare trots en liten förändring i exponering (ungefär 6 - 18%).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ett stort antal (6100 födselar) gravida kvinnor exponerades för ritonavir under graviditet; av dessa exponerades 2800 under den första trimestern. Dessa data refererar i huvudsak till exponeringar då ritonavir används i kombinationsterapi och inte som terapeutiska ritonavir-doser utan i lägre doser som en farmakokinetisk förstärkare till andra proteashämmare. Dessa data indikerar ingen ökning i antal missbildningar i jämförelse med observerad förekomst i populationsbaserade övervakningssystem över missbildningar. Djurdata har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Norvir kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Ritonavir interagerar med orala preventivmedel, så att effekterna av dessa kan minska. Därför bör en alternativ, effektiv och säker preventivmedelsmetod användas under behandling.

Amning

Begränsad publicerad data visar att ritonavir finns i bröstmjolk.

Det finns ingen information om effekterna av ritonavir på det ammande spädbarnet eller om läkemedlets effekt på mjölkproduktionen. På grund av risken för (1) överföring av HIV (hos HIV-negativa spädbarn), (2) utveckling av virusresistens (hos HIV-positiva spädbarn) och (3) allvarliga biverkningar hos ett ammande barn, ska kvinnor som lever med HIV inte amma sina spädbarn om de får Norvir.

Fertilitet

Uppgifter saknas om effekten av ritonavir på fertiliteten hos människa. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av ritonavir på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Yrsel är en känd biverkning som bör beaktas vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar i samband med användning av ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare är beroende av den proteashämmaren som administreras samtidigt. För information om biverkningar hänvisas till produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt.

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fått ritonavir enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel var gastrointestinala (inklusive diarré, illamående, kräkningar, buksmärta (övre och nedre)), neurologiska störningar (inklusive parestesi och oral parestesi) samt trötthet/asteni.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar av måttlig till allvarlig intensitet med trolig eller möjligt samband till ritonavir har rapporterats. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar med ”ingen känd frekvens” identifierades via uppföljning efter att Norvir godkänns för försäljning.

Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföring hos vuxna patienter		
Organsystem	Frekvens	Biverkan
Blodet och lymfsystemet	Vanlig	Minskat antal leukocyter, minskat hemoglobin, minskat antal neutrofiler, ökat antal eosinofiler, trombocytopeni
	Mindre vanlig	Ökat antal neutrofiler
Immunsystemet	Vanlig	Överkänslighet, inklusive urtikaria och ansiktsödem
	Sällsynt	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Vanlig	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, gikt, ödem och perifert ödem, dehydrering (vanligtvis associerad med gastrointestinala symtom)
	Mindre vanlig	Diabetes mellitus
	Sällsynt	Hyperglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	Dysgeusi, oral och perifer parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati
	Vanlig	Insomnia, ångest, förvirring, störd uppmärksamhet, synkope, kramper
Ögon	Vanlig	Dimsyn
Hjärtat	Mindre vanlig	Hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanlig	Hypertoni, hypotension inklusive ortostatisk hypotension, kalla händer och fötter
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanlig	Faryngit, orofaryngeal smärta, hosta

Magtarmkanalen	Mycket vanlig	Buksmärta (övre och nedre), illamående, diarré (även svår med elektrolytrubbning), kräkning, dyspepsi
	Vanlig	Anorexi, flatulens, munsår, gastrointestinal blödning, gastroesofageal refluxsjukdom, pankreatit
Lever och gallvägar	Vanlig	Hepatit (inklusive förhöjt ASAT, ALAT, GGT), ökat blodbilirubin (inklusive gulsot)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	Klåda, utslag (inklusive erytematösa och makulopapulära)
	Vanlig	Akne
	Sällsynt	Stevens Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	Artralgi och ryggsmärta
	Vanlig	Myosit, rabdomyolos, myalgi, myopati/förhöjt CPK
Njurar och urinvägar	Vanlig	Ökad urinering, njurbesvär (t ex oliguri, förhöjt kreatinin)
	Mindre vanlig	Akut njursvikt
	Ingen känd frekvens	Nefrolitiasis
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanlig	Menorragi
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanlig	Trötthet inklusive asteni, hudrodnad, värmekänsla
	Vanlig	Feber, viktnedgång
Undersökningar	Vanlig	Förhöjt amylas, minskat fritt och totalt tyroxin
	Mindre vanlig	Förhöjt glukos, förhöjt magnesium, förhöjt alkaliskt fosfatas

Beskrivning av utvalda biverkningar

Levertransaminasstegring överstigande 5 gånger den övre normalgränsen, klinisk hepatit och gulsot har förekommit hos patienter som fått ritonavir enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats; dock varierar rapporteringstiden till insjuknande, vilket kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats (se avsnitt 4.4).

Pankreatit har observerats hos patienter vid ritonavirbehandling, inklusive de patienter som utvecklade hypertriglyceridemi. Några fall med dödlig utgång har observerats. Patienter med avancerad HIV sjukdom kan riskera få förhöjda trilyceridnivåer samt pankreatit (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen av Norvir hos barn 2 år och äldre liknar den säkerhetsprofil som finns för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom

Erfarenheten av akut överdosering av ritonavir hos människa är begränsad. En patient i en klinisk studie tog 1 500 mg ritonavir per dag i två dagar och rapporterade parestesier, som försvann när dosen minskades. Ett fall av njursvikt med eosinofili har rapporterats.

Toxiska effekter på mus och råttor inklusive sänkt aktivitet, ataxi, dyspné och tremor.

Hantering

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av ritonavir. Behandling vid överdos av ritonavir bör bestå av allmänt understödande åtgärder inklusive kontroll av vitalfunktionerna och observation av patientens kliniska status. Beroende på substansens löslighetsegenskaper och möjlighet till transintestinal elimination föreslås att överdoseringen behandlas med sköljning av magsäcken och tillförsel av aktivt kol. Eftersom ritonavir i stor utsträckning metaboliseras i levern och är högradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys framgångsrikt skulle avlägsna läkemedlet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05AE03

Farmakokinetisk förstärkning med ritonavir baseras på ritonavirs aktivitet som en potent hämmare av CYP3A-medierad metabolism. Graden av förstärkning påverkas av den samtidigt administrerade proteashämmarens metaboliseringsväg och påverkan av den samtidigt administrerade proteashämmaren på ritonavirs metabolism. Maximal inhibering av metabolismen av den samtidigt administrerade proteashämmaren nås oftast med ritonavir doser på 100 mg till 200 mg dagligen och är beroende av den proteashämmaren som administreras samtidigt.

Ritonavir är en peroralt aktiv peptidomimetisk hämmare av HIV-1 och HIV-2 aspartylproteaser. En hämning av HIV-proteas gör enzymet oförmöget att omsätta *gag-pol*-polyproteinprekursorn vilket leder till bildandet av morfologiskt omogna HIV-partiklar, som inte kan påbörja nya infektionscykler. Ritonavir har en selektiv affinitet för HIV-proteas och hämmar obetydligt aktiviteten av humana aspartylproteaser.

För ytterligare information om effekten av ritonavir på den samtidigt administrerade proteashämmarens metabolism, se avsnitt 4.5 och hänvisa till produktresumén för den samtidigt administrerade proteashämmaren.

Effekter på elektrokardiogram

QTcF-intervallet utvärderades i en randomiserad, placebo och aktiv (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) kontrollerad crossover-studie hos 45 friska vuxna, med 10 mätningar över 12 timmar på dag 3. Högsta skillnaden i medelvärde för QTcF (95% övre konfidensintervallet) från placebo var 5,5 (7,6) för ritonavir 400 mg två gånger dagligen. Exponering för ritonavir på dag 3 var ungefär 1,5 gånger högre än det som sågs med dosen 600 mg två gånger dagligen vid steady state. Inga personer fick en ökning av QTcF ≥ 60 msek från baslinjen eller ett QTcF intervall som överskred den potentiellt kliniska relevanta tröskeln av 500 msek.

Måttliga förlängningar av PR-intervall sågs även hos personer som fick ritonavir i samma studie på dag 3. Under 12-timmarsperiod efter dosintag av ritonavir ökade PR-intervallet med i medeltal 11,0-24,0 msek. Högsta PR-intervallet var 252 msek och inget andra eller tredje gradens hjärtblockad sågs (se avsnitt 4.4).

Resistens

Ritonavir-resistenta isolat av HIV-1 har selekterats *in vitro* och isolerad från patienter behandlade med terapeutiska doser av ritonavir.

En sänkning i den antiretrovirala aktiviteten av ritonavir är primärt associerad med proteasmutationerna V82A/F/T/S och I84V. Ackumulering av andra mutationer i proteasgenen (inklusive på positionerna 20, 33, 36, 46, 54, 71, och 90) kan också bidra till ritonavirresistens. Då mutationer associerade med ritonavirresistensen ackumuleras, kan känsligheten för vissa andra proteashämmare minska på grund av korsresistens. Produktresumén för andra proteashämmare eller officiella kontinuerliga uppdateringar skall läsas för specifik information gällande proteasmutationer associerade med minskat svar till dessa medel.

Kliniska farmakodynamiska data

Ritonavir utvecklades och godkändes ursprungligen med en maximal daglig dos på 1 200 mg dagligen som ett fristående antiretroviralt medel. Nuvarande behandlingsriktlinjer rekommenderar att ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare vid lägre dagliga doser, och används oftast vid doser på 100 till 200 mg/dag. Produktresumérna för proteashämmarna som ges samtidigt beskriver den kliniska utvecklingen för ritonavirs användning som en farmakokinetisk förstärkare.

Pediatrisk population

En öppen klinisk studie avslutad 1998 i HIV-infekterade, kliniskt stabila barn visade en signifikant skillnad ($p = 0,03$) i mätbara RNA-nivåer till förmån för trippelterapi (ritonavir, zidovudin och lamivudin) efter 48 veckors behandling.

I en studie avslutad 2003, fick 50 HIV-1 infekterade, proteashämmar- och lamivudinnaiva barn i åldern 4 veckor till 2 år ritonavir 350 eller 450 mg/m² var 12:e timme tillsammans med zidovudin 160 mg/m² var 8:e timme och lamivudin 4 mg/kg var 12:e timme. I ITT (intent-to-treat)-analys fick 72%

och 36% av patienterna en sänkning i HIV-1 RNA-plasma med ≤ 400 kopior/ml vid Vecka 16 respektive 104. Svaret var lika i båda dosregimerna och över åldrarna.

I en studie avslutad 2000, fick 76 stycken HIV-1 infekterade barn i åldern 6 mån till 12 år, proteashämmarnaiva och lamivudin- och/eller stavudinnaiva, ritonavir 350 eller 450 mg/m² var 12:e timme tillsammans med lamivudin och stavudin. I ITT-analyser, uppnådde 50% respektive 57% av patienterna i dosgrupperna 350 och 450 mg/m² en sänkning i plasma HIV-1 RNA till ≤ 400 kopior/ml vid vecka 48.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Det finns ingen parenteral formulering av ritonavir, därför har graden av absorption och absoluta biotillgängligheten inte utvärderats. Farmakokinetiken av ritonavir vid upprepade doseringar studerades hos icke-fastande HIV-infekterade vuxna frivilliga. Vid upprepade doseringar är ritonavir ackumulering något mindre än förväntat, jämfört med en enkeldos, på grund av tid och dosrelaterad ökning i oralt clearance (Cl/F). Dalvärdet på koncentrationen av ritonavir minskar över tiden, möjligtvis beroende på enzyminduktion, men verkade stabiliseras vid slutet av 2 veckor. Tiden till maxkoncentration (T_{max}) var konstant vid ungefär 4 timmar med ökande dos. Medelvärde på njurclearance blev lägre än 0,1 l/h och var relativt konstant genom doserna.

De studerade farmakokinetiska parametrarna med varierande doseringschema med ensamt ritonavir visas i tabellen nedan. Plasmakoncentrationer av ritonavir efter en singeldos 100 mg tablett är liknande de som ses vid 100 mg mjuka gelatinkapslar tillsammans med mat.

Ritonavir doseringsschema				
	100 mg en gång dagligen	100 mg två gånger dagligen ¹	200 mg en gång dagligen	200 mg två gånger dagligen
C_{max} (µg /ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
$C_{dalvärde}$ (µg /ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC _{12 eller 24} (µg •h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹ Värden uttrycks som geometriska medelvärden. Notera: ritonavir doserades efter en måltid för alla beskrivna scheman.

Den farmakokinetiska interaktionen mellan ritonavir och indinavir utvärderades i fem grupper med friska vuxna frivilliga i en randomiserad, öppen studie med flera doser. Vid steady-state ökade ritonavir koncentrationen av indinavir i plasma med en ökning av arean under kurvan (AUC) på upp till 475 % och en ökning av maximal koncentration (C_{max}) på upp till 110 %.

I en studie för att utvärdera den farmakokinetiska interaktionen mellan ritonavir och saquinavir hos friska frivilliga i sex grupper i en crossover-studie med singeldos resulterade samtidig administrering av ritonavir och saquinavir i en > 50-faldig ökning av AUC och en 22-faldig ökning av C_{max} för saquinavir.

Effekt av föda på oral absorption

Mat sänker biotillgängligheten något av Norvir tabletter. Administrering av en singeldos 100 mg Norvir tabletter tillsammans med en måltid innehållande måttligt med fett (857 kcal, 31% kalorier från fett) eller en måltid med högt fetthinnehåll (907 kcal, 52% av kalorierna från fett) associerades med en sänkning av ritonavir AUC och C_{max} på i snitt 20-23%.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen (V_B/F) av ritonavir är ungefär 20 - 40 l efter en enkeldos på 600 mg. Proteinbindningen av ritonavir i humanplasma är ungefär 98 - 99% och är konstant över koncentrationerna 1,0 – 100 µg/ml. Ritonavir binder till surt alfa-1-glykoprotein (AAG) och humant serumalbumin (HSA) med jämförbar affinitet.

Vävnadsdistribution studerad med ^{14}C -märkt ritonavir i rått visade att de högsta koncentrationerna återfinns i levern, binjurar, pankreas, njurar och tyroidea. Vävnads/plasma-kvoter på ungefär 1 mätt i lymfnoder i rått visar på att ritonavir fördelar sig i lymfvävnad. Ritonavir penetrerar hjärnan minimalt.

Metabolism

Ritonavir metaboliserades i största del av cytokrom P450-systemet i levern, i huvudsak av CYP3A isozymfamiljen och till en mindre del av isoformen CYP2D6. Djurstudier likväl som *in vitro* experiment med mänskliga levermikrosomer visade att ritonavir i huvudsak genomgick oxidativ metabolism. Fyra ritonavir metaboliter har identifierats i människa. Isopropyltiaazol oxidations metaboliten (M-2) är den huvudsakliga metaboliten och har antiviral aktivitet liknande modersubstansen. AUC för M-2 metaboliten var dock ungefär 3% av AUC för modersubstansen.

Låga doser av ritonavir har visat sig ha en djupgående effekt på andra proteashämmare farmakokinetik (och andra ämnen metaboliserade via CYP3A4) och andra proteashämmare kan kanske påverka farmakokinetiken av ritonavir (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Studier i människa med radioaktivt märkt ritonavir visade att eliminering av ritonavir i huvudsak sker via lever och galla; ungefär 86% av det radiomärkta återfanns i avföring, delar av detta förväntas vara oupptaget ritonavir. I dessa studier var inte njureliminering en huvudsaklig väg för eliminering av ritonavir. Detta överensstämde med fynden i djurstudier.

Särskilda patientgrupper

Inga märkbara skillnader i AUC eller $C_{\max}$ sågs mellan män och kvinnor. Ritonavirs farmakokinetiska parametrar var inte statistiskt signifikant påverkade av kroppsvikt eller kroppsmassa. Patienter som är 50 - 70 år och får 100 mg tillsammans med lopinavir eller i högre doser i frånvaro av andra proteashämmare, uppvisar en liknande exponering av ritonavir i plasma som den som ses hos yngre vuxna.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doseringar av ritonavir till friska frivilliga (500 mg två gånger dagligen) och patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (Child Pugh Class A and B, 400 mg två gånger dagligen) var det ingen skillnad mellan grupperna gällande ritonavirexponering efter dosnormalisering.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ritonavir farmakokinetiska parametrar har inte studerats i patienter med försämrad njurfunktion. Eftersom renalt ritonavirclearance är försumbart, förväntas inga förändringar i totalt ritonavirclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Ritonavirs farmakokinetik vid steady-state har utvärderats hos HIV-infekterade barn över 2 års ålder, som fått doser varierande från 250 mg/m² två gånger dagligen till 400 mg/m² två gånger dagligen. Uppnådda ritonavirkoncentrationer efter 350 till 400 mg/m² två gånger dagligen hos pediatrika patienter var jämförbara med de som uppnåddes hos vuxna efter 600 mg (cirka 330 mg/m²) två gånger dagligen. Över dosgrupperna var oral clearance (CL/F/m²) ungefär 1,5 till 1,7 gånger snabbare i pediatrika patienter över 2 år jämfört med vuxna patienter.

Ritonavirs steady-state farmakokinetiska parametrar utvärderades hos HIV-infekterade barn under 2 års ålder som fick doser från 350 mg/m² till 450 mg/m² två gånger dagligen.

Ritonavirkoncentrationer i denna studie var högst varierande och något lägre än de som uppnåddes hos vuxna som fick 600 mg (ungefär 330 mg/m²) två gånger dagligen. Över dosgrupperna så sjönk oralt ritonavirclearance (CL/F/m²) med åldern, med medianvärden mellan 9,0 l/h/m² hos barn yngre än 3 månader, 7,8 l/h/m² hos barn mellan 3 och 6 månader och 4,4 l/h/m² hos barn mellan 6 och 24 månader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering visade att de viktigaste målorganen är lever, retina, sköldkörtel och njure. Leverförändringarna involverade hepatocellulära, biliära och fagocytiska delar och åtföljdes av ökning av leverenzymerna. Hyperplasi av näthinns pigmentepitel (RPE) och degenerering av näthinna har setts vid alla studier som genomförts med ritonavir på gnagare men inte på hund. Ultrastrukturella data antyder att dessa näthinneförändringar kan vara sekundära till fosfolipidos. Kliniska studier har emellertid inte givit något stöd för läkemedelsinducerade okulära förändringar hos människa. Alla förändringar på sköldkörteln var reversibla när läkemedlet utsattes. Studier på människa har inte visat någon kliniskt signifikant förändring av sköldkörtelfunktionen vid utförda tester. Njurförändringar som tubulär degeneration, kronisk inflammation och proteinuri observerades hos råttor och verkar bero på artspecifik, spontan sjukdom. Dessutom har inte några kliniskt signifikanta abnormiteter på njurarna observerats vid kliniska studier.

Utvecklingstoxicitet observerades hos råttor (embryoletalitet, minskad kroppsvikt hos fostret, försenad benbildning och visceral förändring, inklusive försenad testikelnedvandring) sågs i huvudsak vid för modern toxisk dosering. Utvecklingstoxicitet hos kaniner (embryoletalitet, minskad kullstorlek och sänkt kroppsvikt hos fostret) sågs vid för modern toxisk dosering.

Ritonavir har inte visats vara mutagen eller clastogen i en samling av *in vitro*- och *in vivo*-tester inklusive Ames test (omvänd bakteriemutationstest) med *S.typhimurium* och *E. coli*, lymfomtest på mus, mikrokärntest på mus och test på kromosomaberrationer i humana lymfocyter.

Långtidscarcinogenicitetsstudier med ritonavir på möss och råttor har visat på en tumorgen potential specifikt för dessa arter, men utan relevans för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablett:

Kopividon
Sorbitanlaurat
Vattenfri kalciumvätefosfat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Natriumstearyl fumarat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogoler
Hydroxipropylcellulosa
Talk
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalflaskan. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Norvir tabletter tillhandahålls i en vit plastflaska (HDPE). Flaskan är försluten med polypropylen lock.

Två förpackningar finns tillgängliga för Norvir tabletter:

- 1 flaska med 30 tabletter
- 1 flaska med 60 tabletter.
- Multipack innehållande 90 (3 flaskor med 30) filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/016/005-007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 26 augusti 1996
Datum för förnyat godkännande: 26 augusti 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Endast filmdragerade tabletter och pulver till oral suspension

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

Gäller endast pulver för oral suspension

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

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till innehavaren av tillverkningsstillståndet som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämning av PSUR och riskhanteringsplan sammanfaller, kan de skickas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

NORVIR PULVER TILL ORAL SUSPENSION - Kartong innehållande 30 påsar som vardera innehåller 100 mg ritonavir

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Norvir 100 mg pulver till oral suspension
ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje påse innehåller 100 mg ritonavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 påsar pulver till oral suspension
Kartongen innehåller även 1 blandningskopp och 2 doseringssprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedel före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/016/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Norvir 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT SOM ÄR LÄSLIGT FÖR DET MÄNSKLIGA ÖGAT

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**NORVIR PULVER TILL ORAL SUSPENSION - Påsetikett****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Norvir 100 mg pulver till oral suspension
ritonavir
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN ELLER, DÄR SÅDAN SAKNAS, DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

NORVIR FILMDRAGERADE TABLETTER - Kartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Norvir 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 100 mg ritonavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedel före användning.
Oral användning.
Norvir tabletter ska tas tillsammans med mat.
Tabletterna ska sväljas hela och inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Barnskyddande förslutning

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÅKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Norvir 100 mg tabletter.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT SOM ÄR LÄSLIGT FÖR DET MÄNSKLIGA ÖGAT

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

NORVIR FILMDRAGERADE TABLETTER - Text för burketikett

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Norvir 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 100 mg ritonavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedel före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT SOM ÄR LÄSLIGT FÖR DET MÄNSKLIGA ÖGAT

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN ELLER**NORVIR FILMDRAGERADE TABLETTER - Multipack med 90 (3 burkar à 30)
filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Norvir 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 100 mg ritonavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Multipack: 90 (3 burkar à 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedel före användning.
Oral användning
Norvir tabletter ska tas tillsammans med mat.
Tabletterna ska sväljas hela och inte tuggas, delas eller krossas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Barnskyddande förslutning

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/016/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Norvir 100 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT SOM ÄR LÄSLIGT FÖR DET MÄNSKLIGA ÖGAT

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN
NORVIR FILMDRAGERADE TABLETTER FLASKETIKETTEXT – 3 BURKAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Norvir 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 100 mg ritonavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedel före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/96/016/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT SOM ÄR LÄSLIGT FÖR DET MÄNSKLIGA ÖGAT

Ej relevant.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Norvir 100 mg pulver till oral suspension ritonavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig eller ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har några ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Norvir är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Norvir
3. Hur du tar Norvir
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Norvir ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Norvir är och vad det används för

Norvir innehåller den aktiva substansen ritonavir. Norvir är en proteashämmare som används tillsammans med andra anti-HIV läkemedel (antiretrovirala läkemedel) som en booster (farmakokinetisk förstärkare) för att kontrollera din HIV-infektion. Norvir som förstärkare behandlar inte din HIV direkt, utan höjer nivåerna av andra proteashämmare i blodet för att förbättra deras effekt för att kontrollera din HIV-infektion. Din läkare kommer att diskutera med dig vilken kombination av läkemedel som är bäst för dig.

Norvir används av barn från 2 år och uppåt, ungdomar och vuxna infekterade med HIV, det virus som orsakar AIDS.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Norvir

Ta inte Norvir:

- om du är allergisk mot ritonavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har allvarlig leversjukdom.
- om du för närvarande tar något av följande läkemedel:
 - astemizol eller terfenadin (används vanligen för att behandla allergisymtom – dessa läkemedel kan vara receptfria);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (används för att korrigera oregelbunden hjärtrytm);
 - dihydroergotamin, ergotamin (används för att behandla migrän);
 - ergonovin, metylergonovin (används för att stoppa kraftig blödning som kan uppstå efter förlossning eller en abort);
 - klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam eller peroral (sväljes) midazolam (används för att hjälpa dig sova och/eller för att lindra oro);

- klozapin, pimozid (används för behandling av onormala tankar och känslor);
- quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression);
- lurasidon (används för att behandla depression);
- ranolazin (används för att behandla kronisk bröstsmärta [angina]);
- petidin, propoxifen (används för att lindra smärta);
- cisaprid (används för att lindra vissa magbesvär);
- simvastatin, lovastatin (används för att sänka kolesterolhalten i blodet);
- neratinib (används för att behandla bröstcancer);
- lomitapid (används för att sänka kolesterolhalten i blodet);
- alfuzosin (används för att behandla förstorad prostatakörtel);
- fusidinsyra (används för att behandla bakterieinfektioner);
- sildenafil om du har en lungsjukdom som heter pulmonell arteriell hypertoni som ger andningssvårigheter. Patienter utan denna sjukdom kan använda sildenafil mot impotens (erektil dysfunktion) under läkares överinseende (se avsnitt **Andra läkemedel och Norvir**);
- avanafil och vardenafil (används för att behandla nedsatt förmåga att få erektion);
- kolkicin (används för att behandla gikt) om du har njur- och/eller leverproblem (se avsnittet om **Andra läkemedel och Norvir**);
- produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) eftersom dessa kan förhindra Norvir att verka på rätt sätt. Johannesört används ofta i naturläkemedel som du själv kan köpa.

Om du tar något av dessa läkemedel för närvarande, fråga din läkare om det går att byta till ett annat läkemedel medan du tar Norvir.

Läs även listan av läkemedel under 'Andra läkemedel och Norvir' vid användning av vissa läkemedel som kräver särskild försiktighet.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Norvir.

Viktig information

- Om Norvir tas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, är det viktigt att du noggrant även läser bipacksedeln som medföljer dessa läkemedel. Där kan finnas ytterligare information om situationer när Norvir ska undvikas. Om du har ytterligare frågor om Norvir (ritonavir) eller de andra förskrivna läkemedlen, kontakta läkare eller apotekspersonal.
- Norvir botar inte HIV-infektion eller AIDS.
- De som tar Norvir kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomstillstånd som hör samman med HIV-infektion eller AIDS. Det är därför viktigt att din läkare följer upp dig medan du tar Norvir.

Berätta för din läkare ifall du har/haft:

- Tidigare **leversjukdom**.
- **Hepatit B eller C** och behandlas med en kombination av antiretrovirala läkemedel eftersom du då har en ökad risk för svåra och potentiellt livshotande reaktioner pga effekten på levern. Regelbundna blodprovstagningar kan komma att krävas för att undersöka att levern fungerar som den ska.
- **Blödarsjuka (hemofili)**, eftersom det finns rapporter om ökad blödning hos patienter med blödarsjuka som tar denna typ av läkemedel (proteashämmare). Anledningen till detta vet man inte. Du kanske behöver mer läkemedel för att hjälpa blodet att levera sig (faktor VIII), för att kunna kontrollera eventuella blödningar.

- **Impotens (erektil dysfunktion)**, eftersom läkemedel som används för att behandla erektil dysfunktion kan orsaka lågt blodtryck och förlängd erektion.
- **Diabetes**, eftersom det finns rapporter om förvärrande eller utvecklande av diabetes (diabetes mellitus) hos vissa patienter som tar proteashämmare.
- **Njursjukdomar**, eftersom din läkare kanske behöver kontrollera dosen av dina andra läkemedel (såsom proteashämmare).

Berätta för din läkare om du upplever:

- **Diarré eller kräkning** som inte förbättras (bestående), eftersom detta kan minska effekten av de läkemedel som du tar.
- **Illamående, kräkning** eller har **magsmärtor**, eftersom detta kan vara tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit). Vissa patienter som tar Norvir kan utveckla allvarliga problem med sin bukspottkörtel. Berätta för din läkare så fort som möjligt om detta gäller dig.
- **Symtom på infektion** - kontakta omedelbart din läkare. Vissa patienter med långt framskriden HIV-infektion (AIDS) som påbörjar behandling mot HIV kan få symtom från tidigare infektioner som de inte vetat om att de haft. Troligen beror detta på kroppens förbättrade immunsvaret som gör det möjligt för kroppen att bekämpa dessa infektioner. Förutom de opportunistiska infektionerna, så kan även autoimmuna sjukdomar (ett tillstånd som inträffar när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) inträffa efter att du har börjat ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan inträffa flera månader efter att behandling har påbörjats. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som börjar i händer och fötter och går uppåt i kroppen, hjärklappning, skakningar eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.
- **Stelhet i leder, smärta och värk** (särskilt höfter, knän och skuldror) och svårigheter att röra dig, berätta för din läkare eftersom detta kan vara tecken på en sjukdom som kan förstöra ben (osteonekros). Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla denna sjukdom.
- **Muskelvärk, ömhet och svaghet**, särskilt i kombination med antiretroviral behandling som innefattar proteashämmare och nukleosidanaloger. Vid sällsynta tillfällen har dessa muskelbesvär varit allvarliga. (Se avsnitt 4. **Eventuella biverkningar**).
- **Yrsel, svimning eller onormala hjärtslag**. Vissa patienter som tar Norvir kan få förändringar i elektrokardiogrammet (EKG). Berätta för din läkare om du har hjärtproblem eller överledningsrubbnings i hjärtat.
- Om du har några andra frågor gällande din hälsa, diskutera dessa snarast med din läkare.

Barn och ungdomar

Norvir rekommenderas inte till barn under 2 års ålder.

Andra läkemedel och Norvir

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive de som är receptfria. Det finns läkemedel som du inte alls kan ta tillsammans med Norvir. De är listade tidigare under avsnitt 2, under 'Ta inte Norvir'. Det finns andra läkemedel som enbart kan användas under särskilda omständigheter som beskrivs nedan.

Följande varningar kan gälla när Norvir används som en booster (farmakokinetisk förstärkare) med andra läkemedel.

Berätta för din läkare om du tar något av de läkemedel som listas nedan, eftersom särskild försiktighet bör vidtas.

- **Sildenafil eller tadalafil** mot impotens (erektil dysfunktion). Dosen och/eller frekvensen av användningen av dessa läkemedel kan behöva minskas för att undvika lågt blodtryck och förlängd erektion. Du ska inte ta Norvir med sildenafil om du har pulmonell arteriell hypertoni

(se även avsnitt 2. **Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Norvir**). Berätta för din läkare om du tar tadalafil mot pulmonell arteriell hypertoni.

- **Kolkicin** (mot gikt) eftersom Norvir kan höja nivåerna i blodet av detta läkemedel. Du får inte ta Norvir med kolkicin om du har njur- och/eller leverproblem (se även **Ta inte Norvir** ovan).
- **Digoxin** (hjärtmedicin). Din läkare kanske behöver justera din digoxindos och bör kontrollera dig om du tar digoxin och Norvir för att undvika hjärtproblem.
- **Hormonella preventivmedel** som innehåller etinylestradiol eftersom Norvir kan minska effekten av dessa läkemedel. Det rekommenderas att kondom eller annan icke-hormonell preventivmetod används istället. Du kan även få oregelbundna blödningar om du tar denna typ av hormonella preventivmedel tillsammans med Norvir.
- **Atorvastatin eller rosuvastatin** (mot högt kolesterol) eftersom Norvir kan öka nivåerna av dessa läkemedel i blodet. Tala med din läkare innan du tar några kolesterolsänkande läkemedel tillsammans med Norvir (se även **Ta inte Norvir** ovan).
- **Steroider** (t ex dexametason, flutikasonpropionat, prednisolon, triamcinolon) eftersom Norvir kan höja nivåerna i blodet av dessa läkemedel som kan leda till Cushing's syndrom (utveckling av ett runt ansikte) och minska produktionen av hormonet kortisol. Din läkare kan komma att sänka dosen steroider och övervaka dina biverkningar noga.
- **Trazodon** (läkemedel mot depression) eftersom biverkningar som illamående, yrsel, lågt blodtryck och svimning kan förekomma när man samtidigt tar Norvir.
- **Rifampicin** (används mot tuberkulos) eftersom allvarliga leverskador kan uppstå om man samtidigt tar Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (används mot pulmonell arteriell hypertoni) eftersom Norvir kan öka blodnivåerna av detta läkemedel.

Det finns läkemedel som kanske inte bör tas med Norvir då deras effekter kan öka eller minska när de tas tillsammans. I några fall kan din läkare behöva ta några tester, ändra dosering eller kontrollera dig regelbundet. Därför ska du berätta för din läkare ifall du tar andra läkemedel, inklusive de du har köpt själv eller naturläkemedel, men det är särskilt viktigt att nämna dessa:

- amfetamin eller amfetaminderivat;
- antibiotika (t ex erytromycin, klaritromycin, rifabutin);
- cancerläkemedel (t ex abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkristin, vinblastin);
läkemedel för att behandla brist på blodplättar (t.ex. fostamatinib);
- antikoagulantia (t ex dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- antidepressiva (t ex amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon);
- svampmedel (t ex ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- antihistaminer (t ex loratadin, fexofenadin);
- antiretrovirala läkemedel inklusive HIV-proteashämmare (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir), icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) och andra (maravirok, raltegravir);
- läkemedel mot tuberkulos (bedakilin och delamanid);
- antivirala läkemedel som används för att behandla kronisk hepatit C (HCV)-infektion hos vuxna (t ex glekaprevir/pibrentasvir och simeprevir);
- ångestdämpande läkemedel, buspiron;
- astmamedicin, teofyllin, salmeterol;
- atovakvon, ett läkemedel för behandling av en särskild typ av lunginflammation och malaria;
- buprenorfin, ett läkemedel som används vid behandling av kronisk smärta;
- bupropion, ett läkemedel som används för rökavvänjning;
- epilepsiläkemedel (t ex karbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenytoin);
- hjärtmediciner (t ex disopyramid, mexiletin och kalciumkanalantagonister såsom amlodipin, diltiazem och nifedipin);
- immunsystemet (t ex cyklosporin, takrolimus, everolimus);
- levotyroxin (används för att behandla sköldkörtelproblem);

- morfin och morfinliknande läkemedel som används vid behandling av svår smärta (t ex metadon, fentanyl);
- sömnmedel (t ex alprazolam, zolpidem) och även midazolam som ges som injektion;
- lugnande medel (t ex haloperidol, risperidon, tioridazin);
- kolkicin, en behandling mot gikt.

Det finns vissa läkemedel som du inte alls kan ta tillsammans med Norvir. Dessa är listade tidigare i avsnitt 2, under 'Ta inte Norvir'.

Norvir med mat och dryck

Se avsnitt 3.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, är det mycket viktigt att du rådfrågar din läkare innan du tar detta läkemedel.

Det finns mycket information om användning av ritonavir (den aktiva substansen i Norvir) under graviditet. Efter de första tre månaderna fick de gravida kvinnorna i de flesta fallen ritonavir som en booster (farmakokinetisk förstärkare) tillsammans med andra proteashämmare. Norvir verkar inte öka risken för missbildningar jämfört med övriga populationen.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med HIV eftersom HIV-infektion kan överföras till spädbarnet i bröstmjölkl.

Om du ammar eller planerar att amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

Körförmåga och användning av maskiner

Norvir kan orsaka yrsel. Om du påverkas så kör inte bil eller använd inte maskiner.

3. Hur du tar Norvir

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ta detta läkemedel en eller två gånger dagligen tillsammans med mat.

För doser med exakta mängder på 100 mg (100 eller 200 mg) håll hela innehållet från varje dospåse över halvfast mat (äppelmos eller vaniljpudding) eller blanda med en liten mängd vätska (vatten, mjölkchoklad eller modersmjölkersättning) och inta hela mängden.

För doser som är mindre än 100 mg eller för doser mellan mängder på 100 mg: Innehållet från varje dospåse ska blandas med vätska och sedan ska mängden i ml som läkare har angivit ges med en doseringsspruta.

För administrering via en matningssond, följ instruktionerna i avsnitt ” Hur tar jag rätt dos av Norvir pulver till oral suspension, blandat med vätska?”. Använd vatten för att blanda läkemedlet och följ instruktionerna för matningssonden för att administrera läkemedlet.

Rekommenderad dos av Norvir är:

Norvir används för att förstärka effekten av andra anti-HIV läkemedel. Den vanligaste dosen är 1 eller 2 dospåsar en eller två gånger om dagen. För mer utförliga dosrekommendationer, inklusive de för barn, läs bipacksedeln för de andra anti-HIV läkemedlen som Norvir ges tillsammans med.

Din läkare talar om vilken dos du ska använda.

Norvir ska tas varje dag för att hjälpa till att hålla din HIV-infektion under kontroll oavsett hur mycket bättre du mår. Om en biverkan hindrar dig från att ta Norvir, måste du genast informera din läkare. Under perioder av diarré kan din läkare bestämma att extra kontroller behövs.

Ha alltid tillräckligt med Norvir till hands så att det inte tar slut. När du reser eller behöver läggas in på sjukhus, ska du se till att du har tillräckligt med Norvir så att det räcker tills du kan få mera.

Norvir pulver till oral suspension har en kvardröjande eftersmak. För att eventuellt minska eftersmaken i munnen efter att ha tagit läkemedlet kan man äta jordnötssmör, choklad- och hasselnötskräm eller svartvinbärssaft omedelbart efter intag av läkemedlet.

Blanda endast en dos åt gången och använd korrekt antal dospåsar när du blandar pulvret med mat eller vätska. Se till att du tar hela dosen inom 2 timmar. Blanda inte Norvir med något annat utan att ha pratat med läkare eller apotekspersonal.

Hur tar jag rätt dos av Norvir pulver till oral suspension, blandat med mat (hela dospåsen)?

Följ nedanstående instruktioner:

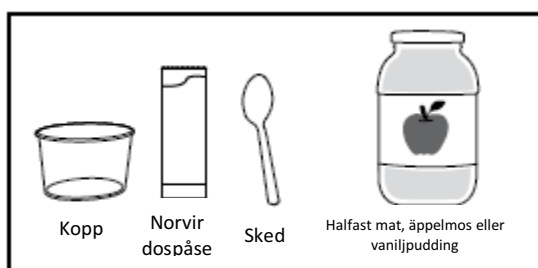


Bild 1

Steg 1. Innan blandning av Norvir, samla följande saker (se bild 1).

Steg 2. Kontrollera antalet dospåsar som finns angivet på receptet/apoteketiketten eller ring din läkare eller apotekspersonal.

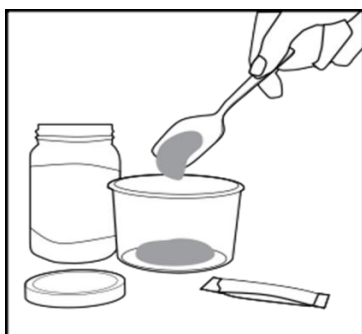


Bild 2

Steg 3. Innan blandningsskålen ska användas första gången ska den rengöras med varmt vatten och diskmedel. Sköj och låt lufttorka.

Steg 4. Lägg en liten mängd av halvfast mat (äppelmos eller vaniljpudding) i en skål (se bild 2).

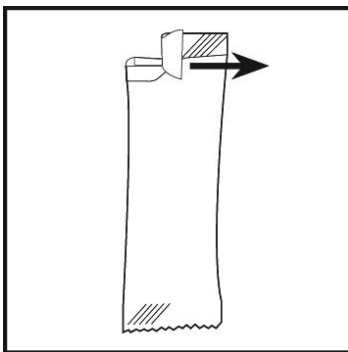


Bild 3

Steg 5. Öppna dospåsen (se bild 3).

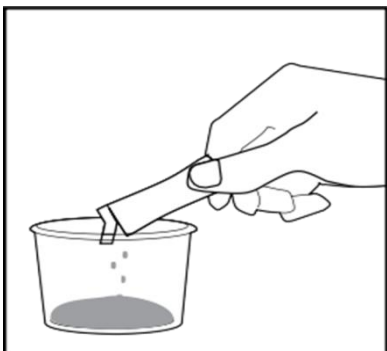


Bild 4

Steg 6. Häll ALLT pulver från dospåsen på maten (se bild 4).

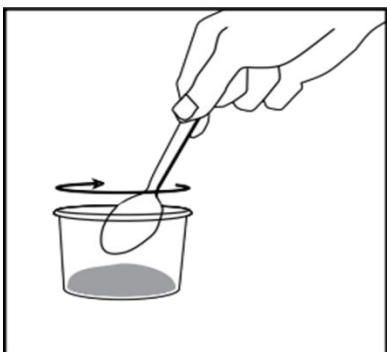


Bild 5

Steg 7. Blanda noggrant (se bild 5).

Steg 8. Servera blandningen till patienten.

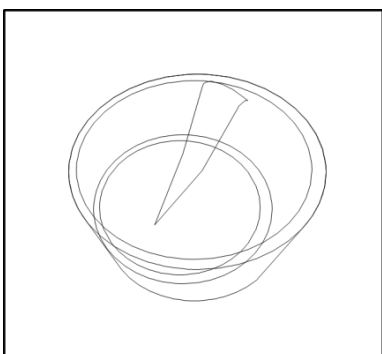


Bild 6

Steg 9. HELA blandningen måste ätas upp (se bild 6). Om **pulver finns kvar**, tillsätt fler skedar mat och servera patienten. *Använd inom 2 timmar.*

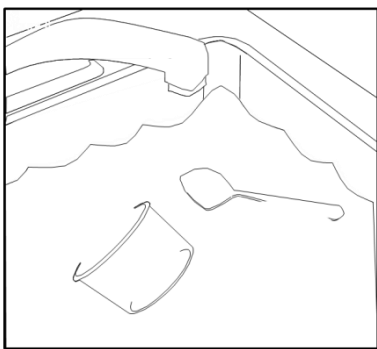


Bild 7

Steg 10. Kasta den tomma dospåsen i soporna. Tvätta och torka av området där du tillrett blandningen. Diska skeden och skålen i varmt vatten och med diskmedel omedelbart (se bild 7). Skölj och låt lufttorka.

Hur tar jag rätt dos av Norvir pulver till oral suspension, blandat med vätska?

Följ nedanstående instruktioner:

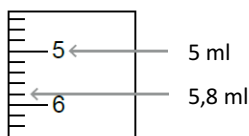
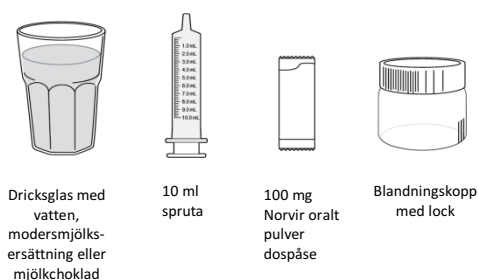


Bild 1

Vad du behöver

Innan du blandar en dos av Norvir, se till att ha alla hjälpmedel som visas i bild 1.

Du kan behöva mer än en dospåse för varje dos. Kontrollera förskrivningsetiketten på läkemedelskartongen eller ring läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Om du behöver mer än en dospåse, upprepa alla steg för varje dospåse.

Hur du använder sprutan

Innan doseringssprutan används första gången ska den rengöras i varmt vatten och diskmedel. Skölj och låt lufttorka.

Avläsning av skalan

- Varje milliliter (ml) visas med ett stort streck.
- Varje 0,2 ml visas som en mindre linje mellan numren.

Kontrollera sprutan inför varje användning

Du kommer att behöva en ny spruta om:

- du inte kan tvätta sprutan
- du inte kan läsa av skalan
- du inte kan flytta kolven i sprutan
- sprutan är skadad eller läcker

Steg 1. Fyll sprutan

- Tryck kolven hela vägen ner i sprutan.
- Placera sprutans spets i vätskan.
- Dra sakta kolven tillbaka till 10 ml märket på sprutan (se bild 2)

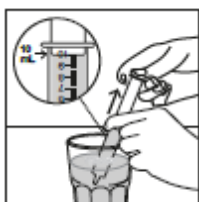


Bild 2

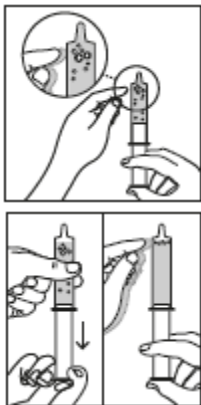


Bild 3

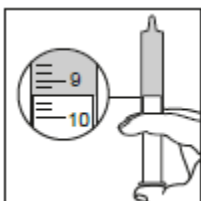


Bild 4

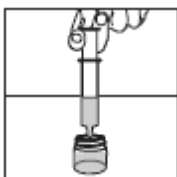


Bild 5

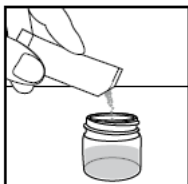


Bild 6



Bild 7

Steg 2. För eventuella bubblor till spetsen av sprutan

- Håll sprutan med spetsen uppåt
- Knacka på sprutan med din andra hand. Detta kommer föra bubblorna till spetsen av sprutan.
- Dra ner kolven. Var försiktig så du inte drar ut kolven.
- Knacka på sprutan igen. Detta gör så att bubblorna går sönder och hamnar vid spetsen av sprutan (se bild 3).

Steg 3. Uppmätning av vätska

- Håll sprutan upprätt med spetsen uppåt.
- Tryck sakta kolven uppåt tills toppen av kolven når 9,4 ml – detta kommer avlägsna alla eventuella bubblor i sprutan (se bild 4)

Steg 4. Töm sprutan

- Tryck sakta in kolven för att tömma vätskan ur sprutan ner i blandningskoppen (se bild 5).

Steg 5. Häll pulvret i koppen

- Öppna upp dospåsen.
- Häll allt pulver i blandningskoppen.
- Kontrollera att dospåsen är tom.

Var försiktig så att du inte spiller något pulver på sidan av blandningskoppen (se bild 6).

Steg 6. Blanda pulvret och vätskan

- Skruva åt locket ordentligt och skaka koppen hårt i minst 90 sekunder tills alla klumpar har löst sig.
- Kontrollera att inga klumpar av pulver finns kvar i vätskan. Om det fortfarande finns klumpar, fortsatt skaka tills alla klumpar har försvunnit.
- Vätskan kan se grumlig ut – det är okej.
- Låt vätskan stå i 10 minuter och de flesta bubblor kommer försvinna.
- Du kanske kan se några små bubblor på ytan av vätskan – detta är också okej (se bild 7).

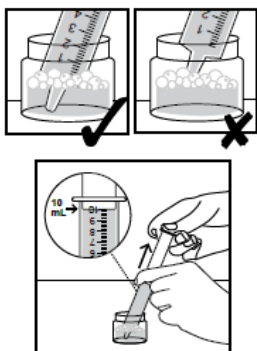


Bild 8

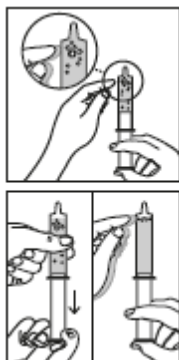


Bild 9

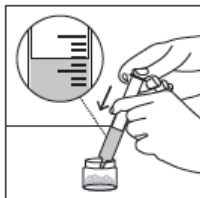


Bild 10

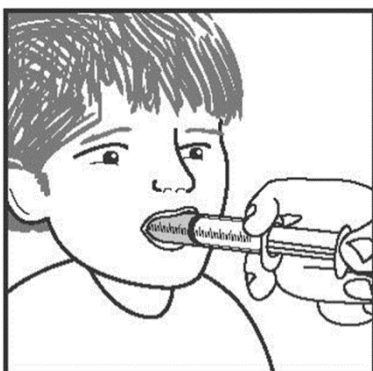


Bild 11

Steg 7. Fyll sprutan

- Tryck kolven hela vägen in i sprutan.
- Placera sprutans spets på botten av blandningskoppen.
- Dra sakta upp kolven till 10 ml märket – försök att inte dra in några bubblor i sprutan (se bild 8).

Steg 8. Avlägsna eventuella bubblor

- Håll sprutan upprätt med spetsen uppåt.
- Knacka på sprutan med din andra hand. Detta kommer att föra eventuella bubblor till spetsen.
- Dra ut kolven, nedåt. Var försiktig så du inte drar ut kolven.
- Knacka på sprutan igen så att alla bubblor är i spetsen (se bild 9).
- Tryck sakta in kolven tills du ser en liten mängd vätska vid spetsen på sprutan.
- Om det finns stora luftbubblor i vätskan, töm sprutans innehåll i blandningskoppen och börja om på steg 7.

Steg 9. Mät upp dosen

- Kontrollera dosen i ml på förskrivningsetiketten på läkemedelskartongen. Om du är osäker ring läkare eller apotekspersonal.
- Stick sprutans spets i blandningskoppen och tryck sakta in kolven till ml märket för korrekt dos (se bild 10).
- Om du pressar ut för mycket vätska börja om på steg 7. Var försiktig så du inte spiller vätska utanför blandningskoppen.

Steg 10. Ge läkemedlet till patienten

- Placera sprutans spets på insidan av patientens kind.
- Tryck sakta in kolven för att ge hela dosen (se bild 11).
- Ge patienten hela dosen inom 2 timmar efter att dospåsen öppnats.

Steg 11. (Om det är nödvändigt)

Om du behöver använda mer än en dospåse, återupprepa processen från början.

Steg 12. Efter att du har gett dosen

- a. Placera den tomma dospåsen och rester av läkemedlet från blandningskoppen i en soppåse.
- b. Avlägsna kolven från sprutan.
- c. Handtvätta sprutan, kolven, blandningskoppen och locket i varmt vatten och diskmedel. Skölj med vatten och låt lufttorka. Använd ej diskmaskin.
- d. Tvätta och torka de ytor som använts för att blanda läkemedlet.

Om du har tagit för stor mängd av Norvir

Domning, stickningar eller myrkrypningar kan uppstå om du tagit för mycket Norvir. Om du upptäcker att du har tagit mer Norvir än du skulle, kontakta genast din läkare eller åk till akutmottagningen vid närmsta sjukhus.

Om du har glömt att ta Norvir

Om du missat en dos, ta den missade dosen så fort som möjligt. Om det snart är dags för nästa dos, så ta bara den. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Norvir

Även om du känner dig bättre, så sluta inte ta Norvir utan att tala med din läkare. Genom att använda Norvir som ordinerat ska detta ge dig den bästa möjligheten att försena utvecklingen av resistens mot läkemedlet.

4. Eventuella biverkningar

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Då Norvir används med andra antiretrovirala läkemedel är biverkningarna beroende av de andra läkemedlen. Därför är det viktigt att du noggrant läser biverkningsavsnittet i bipacksedeln som medföljer dessa läkemedel.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- ont i magens övre eller nedre del
- kräkningar
- diarré (kan vara svår)
- illamående
- hudrodnad, värmekänsla
- huvudvärk
- yrsel
- halsont
- hosta
- mag- eller matsmältningsbesvär
- stickningar eller domningar i händerna, fötterna eller runt läpparna och munnen
- svaghet/trötthetskänsla
- dålig smak i munnen
- nervskada som kan orsaka svaghet eller smärta
- klåda
- utslag
- led- och ryggsmärta

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- allergiska reaktioner inklusive hudutslag (kan vara röda, förhöjda, kliande), allvarlig svullnad av hud och andra vävnader
- svårighet att sova
- oro
- ökad nivå av kolesterol
- ökad nivå av triglycerider
- gikt
- magblödning
- leverinflammation och gulaktig färg av hud och ögonvitor
- ökad urinering
- nedsatt njurfunktion
- kramper
- minskat antal blodplättar
- törst (uttorkning)
- onormalt rikliga menstruationer
- uppblåst mage
- aptitlöshet
- munsår
- muskelsmärta, ömhet eller svaghet
- feber
- viktnedgång
- laboratorietester: förändringar i resultat från blodprov (t ex sammansättning av ämnen i blodet och antal blodceller)
- förvirring
- svårighet att behålla uppmärksamhet
- svimning
- dimsyn
- svullnad i händer och fötter
- högt blodtryck
- lågt blodtryck och svimningskänsla när man reser sig upp
- kalla händer och fötter
- akne

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- hjärtattack
- diabetes
- njursvikt

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- allvarlig eller livshotande hudreaktion inklusive blåsor (Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)
- allvarliga allergiska reaktioner
- förhöjda blodsockerhalter

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- njurstenar.

Berätta för din läkare ifall du känner dig illamående, kräks eller har magsmärtor eftersom dessa kan vara tecken på en inflammerad bukspottkörtel. Berätta även för din läkare om du har ledstelhet, värk och smärta (speciellt i höft, knä och skuldra) och svårighet att röra dig, eftersom detta kan vara ett tecken på osteonekros. Se även avsnitt 2. **Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Norvir.**

Hos patienter med blödarsjuka typ A och B har det förekommit rapporter om en ökad blödningsbenägenhet vid intag av denna eller annan proteashämmare. Om detta skulle hända dig skall du omgående rådgöra med din läkare.

Det finns rapporter om onormala levervärden, hepatit (inflammation i levern) och i sällsynta fall gulsot hos patienter som tar Norvir. Vissa personer hade andra sjukdomar eller stod på andra läkemedel. Personer som sedan tidigare har en leversjukdom eller hepatit kan bli sämre.

Det finns rapporter om muskelsmärta, ömhet eller svaghet i musklerna, särskilt vid samtidigt intag av kolesterolsänkande läkemedel vid antiretroviral kombinationsbehandling inklusive proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (rabdomyolys). Vid händelse av oförklarlig eller bestående muskelsmärta, ömhet, svaghet eller kramper, sluta ta läkemedlet, kontakta din läkare så fort som möjligt eller åk till akuten vid närmsta sjukhus.

Berätta omgående för din läkare om du får några symtom som tyder på en allergisk reaktion efter att ha tagit Norvir, såsom klåda, utslag eller andningssvårigheter.

Om några utav biverkningarna blir allvarliga eller om du märker någon biverkning som inte finns i bipacksedeln, kontakta din läkare eller apotekspersonal, akutmottagning eller om det är akut, sök genast medicinsk hjälp.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Norvir ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på dospåsen och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Norvir pulver till oral suspension ska förvaras vid högst 30 °C.

Använd inte detta läkemedel om du ser att pulvret inte är beige/ljulgult till gult.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ritonavir. Varje dospåse Norvir innehåller 100 mg ritonavir.
- Övriga innehållsämnen är kopovidon, sorbitanlaurat, vattenfri kolloidal kiseldioxid .

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Norvir pulver till oral suspension levereras i separata dospåsar som innehåller 100 mg ritonavir. 30 dospåsar förpackas i en kartong tillsammans med 1 blandningskopp och 2 doseringssprutor .

Alla förpackningsstorlekar kanske inte marknadsförs.

Norvir finns också som en filmdragerad tablett innehållande 100 mg ritonavir.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 6231011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 319 72 78

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

För att lyssna på eller begära en kopia av denna information <i punktskrift>, <i förstorad text> eller <som uppläst text> ska du kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Bipacksedel: Information till användaren

Norvir 100 mg filmdragerade tabletter ritonavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig eller ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har några ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Norvir är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Norvir
3. Hur du tar Norvir
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Norvir ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Norvir är och vad det används för

Norvir innehåller den aktiva substansen ritonavir. Norvir är en proteashämmare som används tillsammans med andra anti-HIV läkemedel (antiretrovirala läkemedel) som en booster (farmakokinetisk förstärkare) för att kontrollera din HIV-infektion. Din läkare kommer att diskutera med dig vilken kombination av läkemedel som är bäst för dig. Norvir som förstärkare behandlar inte din HIV direkt, utan höjer nivåerna av andra proteashämmare i blodet för att förbättra deras effekt för att kontrollera din HIV-infektion.

Norvir används av barn från 2 år och uppåt, ungdomar och vuxna infekterade med HIV, det virus som orsakar AIDS.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Norvir

Ta inte Norvir

- om du är allergisk mot ritonavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har allvarlig leversjukdom.
- om du för närvarande tar något av följande läkemedel:
 - astemizol eller terfenadin (används vanligen för att behandla allergisymtom – dessa läkemedel kan vara receptfria);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (används för att korrigera oregelbunden hjärtrytm);
 - dihydroergotamin, ergotamin (används för att behandla migrän);
 - ergonovin, metylergonovin (används för att stoppa kraftig blödning som kan uppstå efter förlossning eller en abort);
 - klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam eller peroral (sväljes) midazolam (används för att hjälpa dig sova och/eller för att lindra oro);

- klozapin, pimozid (används för behandling av onormala tankar och känslor);
- quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression);
- lurasidon (används för att behandla depression);
- ranolazin (används för att behandla kronisk bröstsmärta [angina]);
- petidin, propoxifen (används för att lindra smärta);
- cisaprid (används för att lindra vissa magbesvär);
- simvastatin, lovastatin (används för att sänka kolesterolhalten i blodet);
- neratinib (används för att behandla bröstcancer);
- lomitapid (används för att sänka kolesterolhalten i blodet);
- alfuzosin (används för att behandla förstorad prostatakörtel);
- fusidinsyra (används för att behandla bakterieinfektioner);
- sildenafil om du även har en lungsjukdom som heter pulmonell arteriell hypertoni som ger andningssvårigheter. Patienter utan denna sjukdom kan använda sildenafil mot impotens (erektil dysfunktion) under läkares överinseende (se avsnitt **Andra läkemedel och Norvir**);
- avanafil och vardenafil (används för att behandla nedsatt förmåga att få erektion);
- kolkicin (används för att behandla gikt) om du har njur- och/eller leverproblem (se avsnittet om **Andra läkemedel och Norvir**);
- produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) eftersom dessa kan förhindra Norvir att verka på rätt sätt. Johannesört används ofta i naturläkemedel som du själv kan köpa.

Om du tar något av dessa läkemedel för närvarande, fråga din läkare om det går att byta till ett annat läkemedel medan du tar Norvir.

Läs även listan av läkemedel under 'Andra läkemedel och Norvir' vid användning av vissa läkemedel som kräver särskild försiktighet.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Norvir.

Viktig information

- Om Norvir tas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, är det viktigt att du noggrant även läser bipacksedeln som medföljer dessa läkemedel. Där kan finnas ytterligare information om situationer när Norvir ska undvikas. Om du har ytterligare frågor om Norvir (ritonavir) eller de andra förskrivna läkemedlen, kontakta läkare eller apotekspersonal.
- Norvir botar inte HIV-infektion eller AIDS.
- De som tar Norvir kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomstillstånd som hör samman med HIV-infektion eller AIDS. Det är därför viktigt att din läkare följer upp dig medan du tar Norvir.

Berätta för din läkare ifall du har/haft:

- Tidigare **leversjukdom**.
- **Hepatit B eller C** och behandlas med en kombination av antiretrovirala läkemedel eftersom du då har en ökad risk för svåra och potentiellt livshotande reaktioner pga effekten på levern. Regelbundna blodprovstagningar kan komma att krävas för att undersöka att levern fungerar som den ska.
- **Blödarsjuka (hemofili)**, eftersom det finns rapporter om ökad blödning hos patienter med blödarsjuka som tar denna typ av läkemedel (proteashämmare). Anledningen till detta vet man inte. Du kanske behöver mer läkemedel för att hjälpa blodet att levera sig (faktor VIII), för att kunna kontrollera eventuella blödningar.

- **Impotens (erektil dysfunktion)**, eftersom läkemedel som används för att behandla erektil dysfunktion kan orsaka lågt blodtryck och förlängd erektion.
- **Diabetes**, eftersom det finns rapporter om förvärrande eller utvecklande av diabetes (diabetes mellitus) hos vissa patienter som tar proteashämmare.
- **Njursjukdomar**, eftersom din läkare kanske behöver kontrollera dosen av dina andra läkemedel (såsom proteashämmare).

Berätta för din läkare om du upplever:

- **Diarré eller kräkning** som inte förbättras (bestående), eftersom detta kan minska effekten av de läkemedel som du tar.
- **Illamående, kräkning** eller har **magsmärtor**, eftersom detta kan vara tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit). Vissa patienter som tar Norvir kan utveckla allvarliga problem med sin bukspottkörtel. Berätta för din läkare så fort som möjligt om detta gäller dig.
- **Symtom på infektion** - kontakta omedelbart din läkare. Vissa patienter med långt framskriden HIV-infektion (AIDS) som påbörjar behandling mot HIV kan få symtom från tidigare infektioner som de inte vetat om att de haft. Troligen beror detta på kroppens förbättrade immunsvaret som gör det möjligt för kroppen att bekämpa dessa infektioner. Förutom de opportunistiska infektionerna, så kan även autoimmuna sjukdomar (ett tillstånd som inträffar när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) inträffa efter att du har börjat ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan inträffa flera månader efter att behandling har påbörjats. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som börjar i händer och fötter och går uppåt i kroppen, hjärklappning, skakningar eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.
- **Stelhet i leder, smärta och värk** (särskilt höfter, knän och skuldror) och svårigheter att röra dig, berätta för din läkare eftersom detta kan vara tecken på en sjukdom som kan förstöra ben (osteonekros). Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla denna sjukdom.
- **Muskelvärk, ömhet och svaghet**, särskilt i kombination med antiretroviral behandling som innefattar proteashämmare och nukleosidanaloger. Vid sällsynta tillfällen har dessa muskelbesvär varit allvarliga. (Se avsnitt 4. **Eventuella biverkningar**).
- **Yrsel, svimning eller onormala hjärtslag**. Vissa patienter som tar Norvir kan uppleva förändringar i elektrokardiogram (EKG). Berätta för din läkare om du har hjärtproblem eller överledningsrubbnings i hjärtat.
- Om du har några andra frågor gällande din hälsa, diskutera dessa snarast med din läkare.

Barn och ungdomar

Norvir rekommenderas inte till barn under 2 års ålder.

Andra läkemedel och Norvir

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive de som är receptfria. Det finns läkemedel som du inte alls kan ta tillsammans med Norvir. De är listade tidigare under avsnitt 2, under 'Ta inte Norvir'. Det finns andra läkemedel som enbart kan användas under särskilda omständigheter som beskrivs nedan.

Följande varningar kan gälla när Norvir används som en booster (farmakokinetisk förstärkare) med andra läkemedel.

Berätta för din läkare om du tar något av de läkemedel som listas nedan, eftersom särskild försiktighet bör vidtas.

- **Sildenafil eller tadalafil** mot impotens (erektil dysfunktion). Dosen och/eller frekvensen av användningen av dessa läkemedel kan behöva minskas för att undvika lågt blodtryck och

förlängd erektion. Du ska inte ta Norvir med sildenafil om du har pulmonell arteriell hypertoni (se även avsnitt 2. **Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Norvir**). Berätta för din läkare om du tar tadalafil mot pulmonell arteriell hypertoni.

- **Kolkicin** (mot gikt) eftersom Norvir kan höja nivåerna i blodet av detta läkemedel. Du får inte ta Norvir med kolkicin om du har njur- och/eller leverproblem (se även **Ta inte Norvir** ovan).
- **Digoxin** (hjärtmedicin). Din läkare kanske behöver justera din digoxindos och bör kontrollera dig om du tar digoxin och Norvir för att undvika hjärtproblem.
- **Hormonella preventivmedel** som innehåller etinylestradiol eftersom Norvir kan minska effekten av dessa läkemedel. Det rekommenderas att kondom eller annan icke-hormonell preventivmetod används istället. Du kan även få oregelbundna blödningar om du tar denna typ av hormonella preventivmedel tillsammans med Norvir.
- **Atorvastatin eller rosuvastatin** (mot högt kolesterol) eftersom Norvir kan öka nivåerna av dessa läkemedel i blodet. Tala med din läkare innan du tar några kolesterolsänkande läkemedel tillsammans med Norvir (se **Ta inte Norvir** ovan).
- **Steroider** (t ex dexametason, flutikasonpropionat, prednisolon, triamcinolon) eftersom Norvir kan höja nivåerna i blodet av dessa läkemedel som kan leda till Cushing's syndrom (utveckling av ett runt ansikte) och minska produktionen av hormonet kortisol. Din läkare kan komma att sänka dosen steroider och övervaka dina biverkningar noga.
- **Trazodon** (läkemedel mot depression) eftersom biverkningar som illamående, yrsel, lågt blodtryck och svimning kan förekomma när man samtidigt tar Norvir.
- **Rifampicin** (används mot tuberkulos) eftersom allvarliga leverskador kan uppstå om man samtidigt tar Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (används mot pulmonell arteriell hypertoni) eftersom Norvir kan öka blodnivåerna för detta läkemedel.

Det finns läkemedel som kanske inte bör tas med Norvir då deras effekter kan öka eller minska när de tas tillsammans. I några fall kan din läkare behöva ta några tester, ändra dosering eller kontrollera dig regelbundet. Därför ska du berätta för din läkare ifall du tar andra läkemedel, inklusive de du har köpt själv eller naturläkemedel, men det är särskilt viktigt att nämna dessa:

- amfetamin eller amfetaminderivat;
- antibiotika (t ex erytromycin, klaritromycin, rifabutin);
- cancerläkemedel (t ex abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkristin, vinblastin);
- läkemedel som används för att behandla brist på blodplättar (t.ex. fostamatinib);
- antikoagulantia (t ex dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- antidepressiva (t ex amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon);
- svampmedel (t ex ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- antihistaminer (t ex loratadin, fexofenadin);
- antiretrovirala läkemedel inklusive HIV-proteashämmare (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir), icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) och andra (maravirok, raltegravir);
- läkemedel mot tuberkulos (bedakilin och delamanid);
- antivirala läkemedel som används för att behandla kronisk hepatit C (HCV)-infektion hos vuxna (t ex glekaprevir/pibrentasvir och simeprevir);
- ångstdämpande läkemedel, buspiron;
- astmamedicin, teofyllin, salmeterol;
- atovakvon, ett läkemedel för behandling av en särskild typ av lunginflammation och malaria;
- buprenorfin, ett läkemedel som används vid behandling av kronisk smärta;
- bupropion, ett läkemedel som används för rökavvänjning;
- epilepsiläkemedel (t ex karbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenytoin);
- hjärtmedicin (t ex disopyramid, mexiletin och kalciumkanalantagonister såsom amlodipin, diltiazem och nifedipin);
- immunsystemet (t ex cyklosporin, takrolimus, everolimus);
- levotyroxin (används för att behandla sköldkörtelproblem);

- morfin och morfinliknande läkemedel som används vid behandling av svår smärta (t ex metadon, fentanyl);
- sömnmedel (t ex alprazolam, zolpidem) och även midazolam som ges som injektion;
- lugnande medel (t ex haloperidol, risperidon, tioridazin);
- kolkicin, en behandling mot gikt.

Det finns vissa läkemedel som du inte alls kan ta tillsammans med Norvir. Dessa är listade tidigare i avsnitt 2, under 'Ta inte Norvir'.

Norvir med mat och dryck

Norvir tabletter ska tas tillsammans med mat.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, är det mycket viktigt att du rådfrågar din läkare innan du tar detta läkemedel.

Det finns mycket information om användning av ritonavir (den aktiva substansen i Norvir) under graviditet. Efter de första tre månaderna fick de gravida kvinnorna i de flesta fallen ritonavir som en booster (farmakokinetisk förstärkare) tillsammans med andra proteashämmare. Norvir verkar inte öka risken för missbildningar jämfört med övriga populationen.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med HIV eftersom HIV-infektion kan överföras till spädbarnet i bröstmjölken.

Om du ammar eller planerar att amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

Körförmåga och användning av maskiner

Norvir kan orsaka yrsel. Om du påverkas, kör inte bil eller använd inte maskiner.

Norvir innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Norvir

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ta detta läkemedel en eller två gånger dagligen tillsammans med mat.

Det är viktigt att Norvir tabletter sväljs hela och inte tuggas, delas eller krossas.

Rekommenderad dos av Norvir är:

Norvir används för att förstärka effekten av vissa andra anti-HIV läkemedel. Den vanligaste dosen till vuxna är 1 eller 2 tabletter en eller två gånger dagligen. För mer detaljerade dosrekommendationer, inklusive de för barn, läs bipacksedeln för de andra anti-HIV läkemedlen som Norvir ges tillsammans med.

Din läkare talar om vilken dos du ska använda.

Norvir ska tas varje dag för att hjälpa till att hålla din HIV-infektion under kontroll oavsett hur mycket bättre du mår. Om en biverkan hindrar dig från att ta Norvir som föreskrivet, måste du genast informera din läkare. Under perioder av diarré kan din läkare bestämma att extra kontroller behövs.

Ha alltid tillräckligt med Norvir till hands så att det inte tar slut. När du reser eller behöver läggas in på sjukhus, ska du se till att du har tillräckligt med Norvir så att det räcker tills du kan få mera.

Om du har tagit för stor mängd av Norvir

Domning, stickningar eller myrkrypningar kan uppstå om du tagit för mycket Norvir. Om du upptäcker att du har tagit mer Norvir än du skulle, kontakta genast din läkare eller åk till akutmottagningen vid närmsta sjukhus.

Om du har glömt att ta Norvir

Om du missat en dos, ta den missade dosen så fort som möjligt. Om det snart är dags för nästa dos, så ta bara den. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Norvir

Även om du känner dig bättre, så sluta inte ta Norvir utan att tala med din läkare. Genom att använda Norvir som ordinerat ska detta ge dig den bästa möjligheten att försena utvecklingen av resistens mot läkemedlet.

4. Eventuella biverkningar

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Då Norvir används med andra antiretrovirala läkemedel är biverkningarna beroende av de andra läkemedlen. Därför är det viktigt att du noggrant läser biverkningsavsnittet i bipacksedeln som medföljer dessa läkemedel.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- ont i magens övre eller nedre del
- kräkningar
- diarré (kan vara svår)
- illamående
- hudrodnad, värmekänsla
- huvudvärk
- yrsel
- halsont
- hosta
- mag- eller matsmältningsbesvär
- stickningar eller domningar i händerna, fötterna eller runt läpparna och munnen
- svaghet/trötthetskänsla
- dålig smak i munnen
- nervskada som kan orsaka svaghet eller smärta
- klåda
- utslag
- led- och ryggsmärta

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- allergiska reaktioner inklusive hudutslag (kan vara röda, förhöjda, kliande), allvarlig svullnad av hud och andra vävnader
- uppblåst mage
- aptitlöshet
- munsår
- muskelsmärta, ömhet eller svaghet

- svårighet att sova
- oro
- ökad nivå av kolesterol
- ökad nivå av triglycerider
- gikt
- magblödning
- leverinflammation och gulaktig färg av hud och ögonvitor
- ökad urinering
- nedsatt njurfunktion
- kramper
- minskat antal blodplättar
- törst (uttorkning)
- onormalt rikliga menstruationer
- feber
- viktnedgång
- laboratorietester: förändringar i resultat från blodprov (t ex sammansättning av ämnen i blodet och antal blodceller)
- förvirring
- svårighet att behålla uppmärksamhet
- svimning
- dimsyn
- svullnad i händer och fötter
- högt blodtryck
- lågt blodtryck och svimningskänsla när man reser sig upp
- kalla händer och fötter
- akne

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- hjärtattack
- diabetes
- njursvikt

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- allvarlig eller livshotande hudreaktion inklusive blåsor (Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)
- allvarliga allergiska reaktioner
- förhöjda blodsockerhalter

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- njurstenar.

Berätta för din läkare ifall du känner dig illamående, kräks eller har magsmärtor eftersom dessa kan vara tecken på en inflammerad bukspottkörtel. Berätta även för din läkare om du har ledstelhet, värk och smärta (speciellt i höft, knä och skuldra) och svårighet att röra dig, eftersom detta kan vara ett tecken på osteonekros. Se även avsnitt 2. **Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Norvir.**

Hos patienter med blödersjuka typ A och B har det förekommit rapporter om en ökad blödningsbenägenhet vid intag av denna eller annan proteashämmare. Om detta skulle hända dig skall du omgående rådgöra med din läkare.

Det finns rapporter om onormala levervärden, hepatit (inflammation i levern) och i sällsynta fall gulsot hos patienter som tar Norvir. Vissa personer hade andra sjukdomar eller stod på andra läkemedel. Personer som sedan tidigare har en leversjukdom eller hepatit kan bli sämre.

Det finns rapporter om muskelsmärta, ömhet eller svaghet i musklerna, särskilt vid samtidigt intag av kolesterolsänkande läkemedel vid antiretroviral kombinationsbehandling inklusive proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (rabdomyolys). Vid händelse av oförklarlig eller bestående muskelsmärta, ömhet, svaghet eller kramper, sluta ta läkemedlet, kontakta din läkare så fort som möjligt eller åk till akuten vid närmsta sjukhus.

Berätta omgående för din läkare om du får några symtom som tyder på en allergisk reaktion efter att ha tagit Norvir, såsom klåda, utslag eller andningssvårigheter.

Om några utav biverkningarna blir allvarliga eller om du märker någon biverkning som inte finns i bipacksedeln, kontakta din läkare eller apotekspersonal, akutmottagning eller om det är akut, sök genast medicinsk hjälp.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Norvir ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du noterar någon missfärgning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ritonavir. Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.
- Övriga innehållsämnen i tablettens är kopovidon, sorbitanlaurat, vattenfri kalciumvätefosfat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, natriumstearylfumarat.
- Tablettens dragering består av: hypromellos, titandioxid, makrogol, hydroxipropylcellulosa, talk, kolloidal vattenfri kiseldioxid, polysorbat 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Norvir filmdragerade tabletter är vita och präglade med koden "NK" på ena sidan.

Tre förpackningar finns tillgängliga för Norvir tabletter:

- 1 burk med 30 tabletter
- 1 burk med 60 tabletter
- Multipack innehållande 3 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter (90 tabletter)

Alla förpackningar kanske inte marknadsförs.

Norvir finns även som pulver till oral suspension innehållande 100 mg ritonavir.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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 21220174

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 22 319 72 78

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: +354 535 7000

Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

För att lyssna på eller begära en kopia av denna information <i punktskrift>, <i förstorad text> eller <som uppläst text> ska du kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.