

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit, ovaal en bedrukt met "NK" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ritonavir is geïndiceerd als farmacokinetische versterker van gelijktijdig toegediende proteaseremmers als onderdeel van antiretrovirale combinatietherapie bij patiënten (volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder) geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) (zie rubriek 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Dosering

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

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

Volwassenen

Atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags

Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags

Lopinavir mg in coformulering met ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg of 800 mg/200 mg

Tipranavir 500 mg tweemaal daags met ritonavir 200 mg tweemaal daags (tipranavir met ritonavir dient niet te worden gebruikt bij behandelings-naïeve patiënten).

Darunavir 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags bij antiretrovirale behandeling (ART)-ervaren patiënten. Darunavir 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags kan gebruikt worden bij sommige ART-ervaren patiënten. Zie de SmPC van darunavir voor meer informatie over eenmaal daagse dosering bij ART-ervaren patiënten.

Darunavir 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags bij ART-naïeve patiënten.

Kinderen en adolescenten

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornissen

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

Leverfunctiestoornissen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Norvir bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

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

Ritonavir dient niet te worden gegeven aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte.

Uit *in vitro* en *in vivo* onderzoek is gebleken dat ritonavir een krachtige remmer is van biotransformaties die tot stand komen via CYP3A en CYP2D6. Het enzym-modulerend effect van ritonavir kan dosisafhankelijk zijn (zie rubriek 5.1). De volgende geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd bij gebruik met ritonavir en tenzij anders aangegeven is de contra-indicatie gebaseerd op de mogelijkheid van ritonavir om het metabolisme van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te remmen, wat leidt tot een verhoogde blootstelling aan het gelijktijdig toegediende geneesmiddel en een risico op klinisch significante bijwerkingen:

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddelen in de klasse	Rationale
Spiegels van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verhoogd of verlaagd		
α_1 -Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosin	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosin die kunnen leiden tot ernstige hypotensie (zie rubriek 4.5).
Analgetica	Pethidine, propoxyfeen	Verhoogde plasmaconcentraties van norpethidine en propoxyfeen. Daarbij is sprake van een verhoogd risico op ernstige ademhalingsdepressie of hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
Anti-angineus	Ranolazine	Verhoogde plasmaconcentraties van ranolazine wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
Oncolytica	Neratinib	Verhoogde plasmaconcentraties van neratinib wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties, inclusief hepatotoxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Venetoclax	Verhoogde plasmaconcentraties van venetoclax. Verhoogd risico op tumorlysisyndroom bij de startdosering en tijdens de titratiefase (zie rubriek 4.5).
Anti-aritmica	Amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine	Verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van aritmieën of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
Antibiotica	Fusidinezuur	Verhoogde plasmaconcentraties van fusidinezuur en ritonavir.
Antihistaminica	Astemizol, terfenadine	Verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige aritmieën als gevolg van het gebruik van deze middelen.
Anti-jicht	Colchicine	Kans op ernstige en/of levensbedreigende reacties bij patiënten met een nier- en/of leverstoornis (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Antipsychotica/ Neuroleptica	Lurasidon	Verhoogde plasmaconcentraties van lurasidon wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Clozapine, pimozide	Verhoogde plasmaconcentraties van clozapine en pimozide. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
	Quetiapine	Verhoogde plasmaconcentraties van quetiapine, welke kunnen leiden tot coma. Gelijktijdige toediening met quetiapine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Ergotderivaten	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten, leidend tot acute ergototoxiciteit, waaronder vasospasme en ischemie.
GI-motiliteit agens	Cisapride	Verhoogde plasmaconcentraties van cisapride. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige aritmieën als gevolg van het gebruik van dit middel.
Lipide-modificerende middelen		

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker met andere proteaseremmers. De volledige details inzake de waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen die relevant zijn voor die specifieke proteaseremmer moeten worden overwogen en daarom moet de SmPC voor die specifieke proteaseremmer worden geraadpleegd.

Ritonavir is geen geneesmiddel voor hiv-1-infectie of aids. Patiënten die ritonavir of een andere antiretrovirale behandeling krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-1-infectie blijven ontwikkelen. Patiënten dienen daarom nog altijd zorgvuldig klinisch te worden gemonitord door artsen die ervaren zijn in de behandeling van ziekten die samenhangen met hiv.

Patiënten met gelijktijdig bestaande aandoeningen

Patiënten met chronische diarree of slechte opname

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

Hemofilie

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

Gewicht en metabole parameters

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

Pancreatitis

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

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

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

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

Leverziekte

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

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

Nierziekte

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

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

Osteonecrose

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

PR interval verlenging

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

Interacties met andere geneesmiddelen

Hiv-proteaseremmers gelijktijdig toegediend met ritonavir

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

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

Tipranavir

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

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

Fosamprenavir

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

Atazanavir

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

Andere niet-antiretrovirale geneesmiddelen gelijktijdig toegediend met ritonavir

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

PDE5-remmers

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

HMG-CoA reductaseremmers

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

Colchicine

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

Digoxine

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

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

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

Ethinyl estradiol

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

Glucocorticoiden

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

Trazodon

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

Rivaroxaban

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

Riociguat

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

Vorapaxar

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

Bedaquiline

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

Delamanid

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Geneesmiddelen die de ritonavirconcentraties beïnvloeden

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

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

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van ritonavir

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

Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met proteaseremmers

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis van gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)	Dosis NORVIR (mg)	Beoordeelde geneesmiddel	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 elke 24 uur	100 elke 24 uur	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11voudig
			Atazanavir ¹	↑ 2voudig	↑ 3-7voudig
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van atazanavir als gevolg van CYP3A4 remming. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van 300 mg atazanavir eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags bij eerder behandelde patiënten. Voor nadere informatie moeten artsen de SmPC van atazanavir raadplegen.					
Darunavir	600, enkelvoudig	100 elke 12 uur	Darunavir	↑ 14voudig	
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van darunavir als gevolg van CYP3A remming. Darunavir moet gegeven worden met ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Ritonavir doses hoger dan 100 mg tweemaal daags zijn niet onderzocht met darunavir. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de SmPC van darunavir.					
Fosamprenavir	700 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Amprenavir	↑ 2,4voudig	↑ 11voudig
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van amprenavir (uit fosamprenavir) als gevolg van CYP3A4 remming. Fosamprenavir moet worden gegeven met ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags. Ritonavir doses hoger dan 100 mg tweemaal daags zijn niet bestudeerd met fosamprenavir. Voor nadere informatie moeten artsen de SmPC van fosamprenavir raadplegen.					
Indinavir	800 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Indinavir ²	↑ 178%	NB
			Ritonavir	↑ 72%	NB
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van indinavir als gevolg van CYP3A4 remming. De juiste doses voor deze combinatie, met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, zijn niet bepaald. Minimaal profijt van ritonavir-gemedieerde farmacokinetische verbetering wordt bereikt met doses hoger dan 100 mg tweemaal daags. In gevallen van gelijktijdige toediening van ritonavir (100 mg tweemaal daags) en indinavir (800 mg tweemaal daags) is voorzichtigheid geboden omdat het risico van nefrolithiase kan zijn verhoogd.					
Nelfinavir	1250 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Nelfinavir	↑ 20- 39%	NB
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van nelfinavir als gevolg van CYP3A4 remming. De juiste doses voor deze combinatie, met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, zijn niet vastgesteld. Minimaal profijt van ritonavir-gemedieerde farmacokinetische verbetering wordt bereikt met doses hoger dan 100 mg tweemaal daags.					
Tipranavir	500 elke 12 uur	200 elke 12 uur	Tipranavir	↑ 11voudig	↑ 29voudig
			Ritonavir	↓ 40%	NB
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van tipranavir als gevolg van CYP3A remming. Tipranavir moet worden gegeven met een lage dosering ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Doses ritonavir lager dan 200 mg tweemaal daags mogen niet gebruikt worden met tipranavir omdat deze de werkzaamheid van de combinatie kunnen veranderen. Voor nadere informatie moeten artsen de SmPC van tipranavir raadplegen.					

NB: Niet bepaald.

1. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 400 mg atazanavir eenmaal daags alleen.
2. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 800 mg indinavir driemaal daags alleen.

Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met andere antiretrovirale middelen dan proteaseremmers

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)	Dosis NORVIR (mg)	Beoordeeld geneesmiddel	AUC	C _{min}
Maraviroc	100 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van maraviroc als gevolg van CYP3A remming. Maraviroc kan met ritonavir gegeven worden om de blootstelling aan maraviroc te verhogen. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de SmPC van maraviroc.					
Raltegravir	400 eenmalig	100 elke 12 uur	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Gelijktijdige toediening van ritonavir en raltegravir resulteert in een lichte daling van de raltegravirspiegels					

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)	Dosis NORVIR (mg)	Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Effect op C _{max} van gelijktijdig toegediend geneesmiddel
Alfa₁-Adrenoreceptor-antagonist				
Alfuzosine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Amfetaminederivaten				
Amfetamine	Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel remt waarschijnlijk CYP2D6 en wordt daardoor verwacht de concentraties amfetamine en de derivaten daarvan te verhogen. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir (zie rubriek 4.4).			
Analgetica				
Buprenorfine	16, elke 24 uur,	100, elke 12 uur	↑ 57% ↑ 33% ↔	↑ 77% ↑ 108% ↔
Norbuprenorfine				
Glucuronidemetabolieten				
De toename in de plasmaspiegels van buprenorfine en zijn actieve metaboliet leidde niet tot klinisch significante farmacodynamische veranderingen in een populatie van opioïd-tolerante patiënten. Het is daarom mogelijk dat het niet nodig is om de dosis buprenorfine of ritonavir aan te passen, wanneer deze gelijktijdig gebruikt worden. Wanneer ritonavir gelijktijdig gebruikt wordt met een andere proteaseremmer en buprenorfine, moet de SmPC van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer geraadpleegd worden voor specifieke doseringsinformatie.				
Pethidine, propoxyfeen	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van norpethidine en propoxyfeen en dit is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als een antiretroviraal middel remt CYP3A4 en daarom wordt verwacht dat het de plasmaconcentraties fentanyl verhoogt. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen (waaronder ademhalingsdepressie) wordt aanbevolen wanneer fentanyl gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.			

Methadon ¹	5, enkele dosis	500 elke 12 uur,	↓ 36%	↓ 38%
-----------------------	-----------------	------------------	-------	-------

Een verhoogde dosis methadon kan noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker door de inductie van glucuronidatie. Dosisaanpassing moet worden overwogen op basis van de klinische reactie van de patiënt op de methadonbehandeling.

Morfine	De morfinespiegels kunnen verlaagd worden als gevolg van inductie van glucuronidatie door gelijktijdig toegediende ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker.
---------	--

Anti-angineus

Ranolazine	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van ranolazine toeneemt. Gelijktijdige toediening met ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
------------	--

Anti-aritmica

Amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon en kinidine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
---	---

Digoxine	0,5 enkelvoudige IV dosis	300, elke 12 uur, 3 dagen	↑ 86%	NB
----------	---------------------------	---------------------------	-------	----

	0,4 enkelvoudige orale dosis	200, elke 12 uur, 13 dagen	↑ 22%	↔
--	------------------------------	----------------------------	-------	---

Deze interactie kan het gevolg zijn van verandering van P-glycoproteïnegemedieerde digoxine efflux door ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Verhoogde digoxinespiegels waargenomen bij patiënten die ritonavir krijgen kunnen in de loop van de tijd dalen naarmate de inductie vordert (zie rubriek 4.4).

Anti-astmamiddelen

Theofylline ¹	3 mg/kg elke 8 uur	500 elke 12 uur	↓ 43%	↓ 32%
--------------------------	--------------------	-----------------	-------	-------

Een verhoogde dosis theofylline kan vereist zijn wanneer gelijktijdig toegediende met ritonavir, door de inductie van CYP1A2.

Cytostatica en kinaseremmers

Afatinib	20 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/1 uur van te voren	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/ gelijktijdig toedienen	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/6 uren later	↑ 11%	↑ 5%

Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) en acute P-gp-remming door ritonavir. De mate van de toename van de AUC en C_{max} is afhankelijk van het inname-moment van ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van afatinib met ritonavir (zie de SmPC van afatinib). Controleer nauwlettend op afatinib-gerelateerde bijwerkingen.

Abemaciclib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A4 -remming door ritonavir.
-------------	--

Gelijktijdige toediening van abemaciclib en ritonavir moet vermeden worden. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, raadpleeg dan de SmPC van abemaciclib voor de aanbevolen dosisaanpassing. Controleer nauwlettend op abemaciclib-gerelateerde bijwerkingen.

Inductie van CYP1A2 en CYP2C9 leidt tot afgenomen spiegels van R-warfarine, terwijl weinig farmacokinetisch effect wordt opgemerkt op S-Warfarine wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir. Gedaalde R-warfarinespiegels kunnen leiden tot verminderde anticoagulantie; daarom wordt aanbevolen dat de anticoagulantieparameters gemonitord worden wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker.

Anti-epileptica

Carbamazepine

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en wordt daarom verwacht de plasmaconcentraties van carbamazepine te verhogen. Nauwgezette controle van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen indien carbamazepine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.

Divalproex, lamotrigine, fenytoïne

Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel induceert oxidatie door CYP2C9 en glucuronidatie en de verwachting is daarom dat het de concentraties van anti-epileptica verlaagt. Nauwgezette monitoring van serumspiegels of therapeutische effecten wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir. Fenytoïne kan de serumspiegels van ritonavir verlagen.

Antidepressiva

Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline

Het is waarschijnlijk dat ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel CYP2D6 remt en de verwachting is daarom dat het de concentraties van imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine of sertraline verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses van ritonavir (zie rubriek 4.4).

Desipramine

100 enkelvoudige orale dosis 500 elke 12 uur ↑ 145% ↑ 22%

De AUC en de C_{max} van de 2-hydroxy metaboliet werden met respectievelijk 15 en 67% verlaagd. Dosisvermindering van desipramine wordt aanbevolen wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel.

Trazodon

50, enkelvoudige dosis 200 elke 12 uur ↑ 2,4-voudig ↑ 34%

Een stijging in de incidentie van trazodongerelateerde bijwerkingen werd waargenomen bij gelijktijdige toediening met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Indien trazodon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir, moet bij gebruik van de combinatie voorzichtigheid worden betracht; trazodon initiëren in de laagste dosering en monitoren van de klinische respons en de verdraagbaarheid.

Anti-jicht behandelingen

Colchicine

Verwacht wordt dat de colchicineconcentraties stijgen wanneer het gelijktijdig met ritonavir wordt toegediend.

Bij patiënten met een nier en/of leverstoornis die behandeld werden met colchicine en ritonavir (CYP3A4 en P-gp-remming) zijn levensbedreigende en dodelijke geneesmiddelinteracties gemeld (zie rubriek 4.3 en 4.4). Zie de SmPC van colchicine.

Antihistaminica

Astemizol, terfenadine

Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine en het is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

Fexofenadine

Ritonavir kan de P-glycoproteïnegemedieerde fexofenadine efflux wijzigen wanneer gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, wat leidt tot verhoogde concentraties fexofenadine. Verhoogde fexofenadinespiegels kunnen in de loop van de tijd dalen naarmate de inductie zich ontwikkelt.

Loratadine

Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van loratadine verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer loratadine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.

Anti-infectiemiddelen

Fusidinezuur	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van zowel fusidinezuur als ritonavir en het is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Rifabutine ¹	150 dagelijks	500 elke 12 uur	↑ 4-voudig	↑ 2,5-voudig
25-O-desacetyl rifabutine metaboliet			↑ 38-voudig	↑ 16-voudig
	De verlaging van de dosis rifabutine tot 150 mg 3 maal per week kan geïndiceerd zijn voor bepaalde proteaseremmers wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir als een farmacokinetische versterker. De SmPC van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer moet worden geraadpleegd voor specifieke aanbevelingen. Officiële richtlijnen inzake de juiste behandeling van tuberculose bij hiv-geïnfekteerde patiënten moeten in de overweging worden meegenomen.			
Rifampicine	Hoewel rifampicine het metabolisme van ritonavir kan induceren, wijzen beperkte gegevens erop dat, wanneer hoge doses ritonavir (600 mg tweemaal daags) gelijktijdig worden toegediend met rifampicine, het additionele inducerende effect van rifampicine (naast dat van ritonavir zelf) klein is en mogelijk geen klinisch relevant effect heeft op de ritonavirconcentraties bij hoge-dosering ritonavirtherapie. Het effect van ritonavir op rifampicine is niet bekend.			
Voriconazol	200 elke 12 uur	100 elke 12 uur	↓ 39%	↓ 24%
	Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker moet worden vermeden, tenzij een beoordeling van voordeel/risico-ratio voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.			
Atovaquone	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel induceert glucuronidatie en daarom wordt verwacht dat het de plasmaconcentraties van atovaquone verlaagt. Nauwgezette monitoring van de serumspiegels of het therapeutisch effect wordt aanbevolen indien atovaquone gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Bedaquiline	Er is geen interactiestudie met alleen ritonavir beschikbaar. In een interactiestudie met enkelvoudige dosis bedaquiline en meervoudige doses lopinavir/ritonavir, steeg de AUC van bedaquiline met 22%. Deze stijging is waarschijnlijk te wijten aan ritonavir. Langer gelijktijdig toedienen kan tot een duidelijker effect leiden. Vanwege het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen dient gelijktijdige toediening te worden vermeden. Als het voordeel opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van bedaquiline).			
Clarithromycine	500 elke 12 uur	200 elke 8 uur	↑ 77%	↑ 31%
14-OH clarithromycinemetaboliet			↓ 100%	↓ 99%
	Als gevolg van het grote therapeutisch venster van clarithromycine zou geen dosisverlaging nodig moeten zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. Clarithromycinedoses hoger dan 1 g per dag mogen niet gelijktijdig worden toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Voor patiënten met een verminderde nierfunctie moet een vermindering van de dosis clarithromycine worden overwogen. Voor patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min moet de dosis worden verminderd met 50%, voor patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min moet de dosis worden verminderd met 75%.			
Delamanid	Er is geen interactiestudie met alleen ritonavir beschikbaar. In een geneesmiddelinteractiestudie in gezonde vrijwilligers met tweemaal daags 100 mg delamanid en tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir gedurende 14 dagen, was de blootstelling van de delamanid metaboliet DM-6705 30% verhoogd. Als co-administratie van delamanid met ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt vanwege het risico op QTc-verlenging welke door DM-6705 kan optreden, zeer regelmatige ECG-monitoring gedurende de volledige behandelperiode met delamanid aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de SmPC van delamanid).			
Erythromycine, itraconazol	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en daardoor verhoogt het naar verwachting de plasmaconcentraties van erythromycine en itraconazol. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer erythromycine of itraconazol gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Ketoconazol	200 dagelijks	500 elke 12 uur	↑ 3,4-voudig	↑ 55%

Ritonavir remt het CYP3A-gemedieerde metabolisme van ketoconazol. Als gevolg van een verhoogde incidentie van gastroïntestinale en hepatische bijwerkingen moet een dosisvermindering van ketoconazol worden overwogen wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroiraal middel of als een farmacokinetische versterker.

Sulfamethoxazol/Trimethoprim²

800/160, enkelvoudige 500 elke 12 uur ↓ 20% /
dosis ↑ 20%

↔

Dosisverandering van sulfamethoxazol/trimethoprim tijdens gelijktijdige ritonavirbehandeling zou niet noodzakelijk moeten zijn.

Antipsychotica/Neuroleptica

Clozapine, pimozide

Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening met ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van clozapine of pimozide en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

Haloperidol, risperidon, thioridazine

Het is waarschijnlijk dat ritonavir gedoseerd als antiretroiraal middel CYP2D6 remt en de verwachting is daarom dat het de concentraties haloperidol, risperidon en thioridazine verhoogt. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir.

Lurasidon

Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van lurasidon toeneemt. Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Quetiapine

Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van quetiapine toeneemt. Gelijktijdige toediening van ritonavir en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het quetiapine-gerelateerde toxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.3).

β2-agonisten (langwerkende)

Salmeterol

Ritonavir remt CYP3A4 en als gevolg hiervan is een uitgesproken verhoging van de plasmaconcentratie van salmeterol te verwachten. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Calciumkanaalantagonisten

Amlodipine, diltiazem, nifedipine

Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroiraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van calciumkanaalblokkers verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.

Endotheline antagonisten

Bosentan

Gelijktijdige toediening van bosentan en ritonavir kan zorgen voor een stijging van de steady state maximumconcentratie (C_{max}) en oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) van bosentan.

Riociguat

Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A en P-gp remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van riociguat met ritonavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de SmPC van riociguat).

Ergotderivaten

Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine

Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

GI motiliteit agens

Cisapride

Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van cisapride en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

HCV direct werkende antivirale middelen

Glecaprevir/pibrentasvir

Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege P-gp-, BCRP- en OATP1B-remming door ritonavir.

Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir en ritonavir wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op ALAT-verhogingen geassocieerd met verhoogde blootstelling aan glecaprevir.

HCV-proteaseremmers

Simeprevir

200 per dag

100 elke 12 uur

↑ 7,2-voudig

↑ 4,7-voudig

Ritonavir verhoogt de plasmaconcentraties van simeprevir als gevolg van CYP3A4-remming. Gelijktijdige toediening van ritonavir en simeprevir wordt niet aanbevolen.

HMG Co-A reductaseremmers

Atorvastatine, Fluvastatine, Lovastatine, Pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine

De verwachting is dat HMG-CoA reductaseremmers die sterk afhankelijk zijn van het CYP3A metabolisme, zoals lovastatine en simvastatine, sterk verhoogde plasmaconcentraties hebben wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Omdat verhoogde concentraties lovastatine en simvastatine patiënten kunnen predisponeren voor myopathieën, waaronder rhabdomyolyse, is de combinatie van deze geneesmiddelen met ritonavir **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A voor zijn metabolisme. Hoewel rosuvastatine-eliminatie niet afhankelijk is van CYP3A, is een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik met ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het resultaat zijn van remming van een transportereiwit. Bij gebruik met ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel moeten de laagst mogelijke doses atorvastatine of rosuvastatine worden toegediend. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A en interacties worden niet verwacht met ritonavir. Indien behandeling met een HMG-CoA reductaseremmer geïndiceerd is, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen.

Hormonale anticonceptiemiddelen

Ethinylestradiol

50 µg enkelvoudige dosis

500 elke 12 uur

↓ 40%

↓ 32%

Als gevolg van verlagingen van de ethinylestradiolconcentraties moeten barrière- of andere niet-hormonale methoden van anticonceptie worden overwogen bij gelijktijdig gebruik van ritonavir wanneer gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Het is waarschijnlijk dat ritonavir het uteriene bloedingsprofiel verandert en de effectiviteit van estradiol bevattende anticonceptiemiddelen vermindert (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressiva

Ciclosporine, tacrolimus, everolimus

Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus of everolimus verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.

Lipide-modificerende middelen

Lomitapide

CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan lomitapide, waarbij sterke remmers de blootstelling ongeveer 27 maal verhogen. Vanwege CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties van lomitapide toenemen. Gelijktijdig gebruik van ritonavir met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie SmPC van lomitapide) (zie rubriek 4.3)

Fosfodiësteraseremmers PDE5

Avanafil

50, enkelvoudige dosis 600 elke 12 uur ↑ 13-voudig ↑ 2.4-voudig

Gelijktijdig gebruik van avanafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie sectie 4.3).

Sildenafil

100, enkelvoudige dosis

500 elke 12 uur

↑ 11-voudig

↑ 4-voudig

Gelijktijdig gebruik van sildenafil voor de behandeling van erectiele disfunctie met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker dient met voorzichtigheid te gebeuren en in geen geval moeten doseringen sildenafil hoger zijn dan 25 mg in 48 uur (zie ook rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van sildenafil met ritonavir is **gecontra-indiceerd** bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).

Tadalafil

20, enkelvoudige dosis

200 elke 12 uur

↑ 124%

↔

Gelijktijdig gebruik van tadalafil voor de behandeling van erectiele disfunctie met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker moet voorzichtig geschieden met verlaagde doses van niet meer dan 10 mg tadalafil elke 72 uur met extra controle op bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Wanneer naast ritonavir ook tadalafil gebruikt wordt bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, controleer dan de SmPC van tadalafil.

Vardenafil

5, enkelvoudige dosis

600 elke 12 uur

↑ 49-voudig

↑ 13-voudig

Gelijktijdig gebruik van vardenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Sedativa/hypnotica

Clorzepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal en parenteraal midazolam

Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van clorzepaat, diazepam, estazolam en flurazepam en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). Midazolam wordt uitgebreid door CYP3A4 gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van ritonavir kan een hoge toename in de concentratie van deze benzodiazepine veroorzaken. Er is geen geneesmiddelinteractiestudie uitgevoerd naar gelijktijdige toediening van ritonavir met benzodiazepines. Gebaseerd op gegevens met betrekking tot andere CYP3A4-remmers, is de verwachting dat midazolamplasma-concentraties significant hoger zijn als midazolam oraal gegeven wordt. Daarom dient ritonavir niet gelijktijdig met midazolam oraal te worden toegediend (zie rubriek 4.3), terwijl voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van ritonavir met parenteraal midazolam. Gegevens van gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijke 3-4-voudige toename van midazolamplasmaspiegels. Als ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dit op een Intensive Care afdeling (IC) te gebeuren of in een vergelijkbare opstelling

met de verzekering van klinische controle binnen handbereik en geschikte medische behandeling in het geval van ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie. Met name als meer dan één enkelvoudige dosis midazolam wordt toegediend, dient dosisaanpassing van midazolam in overweging te worden genomen.

Triazolam

0,125 enkelvoudige dosis

200, 4 doses

↑ >20 voudige

↑ 87%

Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van triazolam en dit is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

Pethidine

Norpethidine metaboliet

50 orale enkelvoudige dosis

500 elke 12 uur

↓ 62%

↑ 47%

↓ 59%

↑ 87%

Het gebruik van pethidine en ritonavir is **gecontra-indiceerd** als gevolg van de verhoogde concentraties van de metaboliet norpethidine, die zowel analgetische als CZS-stimulerende activiteit bezit. Verhoogde norpethidineconcentraties kunnen het risico van CZS-effecten (bijv. insulten) verhogen, zie rubriek 4.3.

Alprazolam

1, enkelvoudige dosis

200 elke 12 uur, 2 dagen

↑ 2,5 voudig

↔

500 elke 12 uur, 10 dagen

↓ 12%

↓ 16%

Het alprazolammetabolisme was geremd na het starten van ritonavir. Na 10 dagen gebruik van ritonavir werd geen remmend effect van ritonavir waargenomen. Voorzichtigheid is geboden gedurende de eerste paar dagen wanneer alprazolam gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, voordat de inductie van het alprazolammetabolisme.

Buspiron

Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van buspiron verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer buspiron gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.

Slaapmiddelen

Zolpidem

5

200, 4 doses

↑ 28%

↑ 22%

Zolpidem en ritonavir kunnen gelijktijdig worden toegediend met nauwgezette monitoring op excessieve sedatieve effecten.

Stoppen met roken

Bupropion

150

150

100 elke 12 uur

600 elke 12 uur

↓ 22%

↓ 66%

↓ 21%

↓ 62%

Bupropion wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2B6. Gelijktijdig gebruik van bupropion met herhaalde doses ritonavir verlaagt waarschijnlijk de bupropionconcentraties. Van deze effecten wordt gedacht dat ze het gevolg zijn van inductie van het metabolisme van bupropion. Echter, omdat van ritonavir *in vitro* is aangetoond dat het CYP2B6 remt, dient de aanbevolen dosis bupropion niet overschreden te worden. In tegenstelling tot na langetermijngebruik van ritonavir, was er geen significante interactie met bupropion na kortetermijngebruik van lage doses ritonavir (200 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen). Dit suggereert dat de vermindering in bupropionconcentraties mogelijk pas enkele dagen na het begin van het gelijktijdige gebruik van ritonavir optreden.

Steroïden

Geïnhaleerde, injecteerbare of intranasale fluticasonpropionaat, budesonide, triamcinolon

Systemische corticosteroïde effecten zijn gemeld waaronder syndroom van Cushing en adrenale suppressie (in het bovengenoemde onderzoek was sprake van een daling van 86% van de plasmacortisolspiegels) bij patiënten die ritonavir kregen in combinatie met inhalatie- of intrasasaal fluticasonpropionaat; soortgelijke effecten zouden ook kunnen optreden met andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A zoals bijv. Budesonide en triamcinolon. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker en deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële profijt van de behandeling opweegt tegen het risico van de effecten van systemische corticosteroïden (zie rubriek 4.4). Een dosisvermindering van het glucocorticoïd moet worden overwogen met nauwgezette monitoring van de lokale en systemische effecten of een overstap naar een glucocorticoïd dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijv. beclomethason). Bovendien kan in het geval van staken van de behandeling met glucocorticoïden progressieve dosisvermindering over een langere periode vereist zijn.

Dexamethason

Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van dexamethason zal verhogen. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer dexamethason gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.

Prednisolon

20

200 elke 12 uur

↑ 28%

↑ 9%

Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer prednisolon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir. De AUC van de metaboolt prednisolon steeg met 37 en 28% na respectievelijk 4 en 14 dagen ritonavir.

Schildklierhormoon vervangende behandeling

Levothyroxine

Postmarketing zijn er gevallen gemeld die wijzen op een mogelijke interactie tussen ritonavir-bevattende producten en levothyroxine. Schildklierstimulerend hormoon (TSH) moet bij patiënten die behandeld worden met levothyroxine in ieder geval de eerste maand na het starten en/of stoppen van de lopinavir/ritonavir behandeling worden gecontroleerd.

NB: Niet bepaald

1. Gebaseerd op een parallelgroepvergelijking
2. Sulfamethoxazol werd gelijktijdig toegediend met trimethoprim.

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

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

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

Protonpompremmers en H₂-receptor antagonisten

Protonpompremmers en H₂-receptor antagonisten (bijv. omeprazol of ranitidine) kunnen de concentraties van gelijktijdig gebruikte proteaseremmers verminderen. Voor specifieke informatie betreffende invloed van gelijktijdig gebruik van maagzuurremmende middelen wordt verwezen naar de SmPC van de gelijktijdig gebruikte proteaseremmer. Uit interactie-onderzoeken met door ritonavir versterkte proteaseremmers (lopinavir/ritonavir, atazanavir) blijkt dat gelijktijdig gebruik van omeprazol of ranitidine het effect van ritonavir als farmacokinetische versterker niet significant beïnvloedt, ondanks een kleine verandering in de blootstelling (ongeveer 6 - 18%).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring bij volwassen patiënten

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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

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

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en post-marketing bij volwassen patiënten		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd hemoglobine, verlaagd aantal neutrofielen, verhoogd aantal eosinofielen, trombocytopenie
	Soms	Verhoogd aantal neutrofielen
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, inclusief urticaria en gezichtsoedeem
	Zelden	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, jicht, oedeem en perifere oedeem, dehydratie (gewoonlijk samengaan met maagdarmsstelselsymptomen)
	Soms	Diabetes mellitus
	Zelden	Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dysgeusie, orale en perifere paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Metabole parameters

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

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

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

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

Pediatische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

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

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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Farmacokinetische versterking door ritonavir is gebaseerd op de activiteit van ritonavir als krachtige remmer van het CYP3A-gemedieerde metabolisme. De mate van versterking hangt af van de stofwisselingsroute van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer en de impact van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer op het metabolisme van ritonavir. Maximale remming van het metabolisme van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer wordt meestal bereikt door middel van een ritonavir dosering van 100 mg tot 200 mg per dag en is afhankelijk van de proteaseremmer die gelijktijdig wordt toegediend.

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

Zie rubriek 4.5 en de SmPC van de betreffende proteaseremmers die gelijktijdig worden toegediend voor meer informatie over het effect van ritonavir op het metabolisme van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Effecten op het elektrocardiogram

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

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

Resistentie

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

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

Klinische farmacodynamische gegevens

Ritonavir werd aanvankelijk ontwikkeld en goedgekeurd met een maximale dosis van 1.200 mg per dag als losstaand antiretroviraal middel. In de huidige richtlijnen wordt aanbevolen ritonavir te gebruiken als farmacokinetische versterker van andere proteaseremmers in lagere doses, en wordt het vooral gebruikt in een dosis van 100 tot 200 mg/dag. In de SmPC's van de gelijktijdig toegediende proteaseremmers wordt de klinische ontwikkeling voor het gebruik van ritonavir als farmacokinetisch versterker beschreven.

Pediatrische patiënten

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

Bij een onderzoek dat werd voltooid in 2003, kregen 50 met hiv-1 geïnfecteerde, proteaseremmer- en lamivudine-naïeve kinderen met een leeftijd tussen 4 weken en 2 jaar, ritonavir 350 of 450 mg/m² elke 12 uur, tegelijk toegediend met zidovudine 160 mg/m² elke 8 uur en lamivudine 4 mg/kg elke 12 uur. In intent-to-treat-analyses, bereikten 72% en 36% van de patiënten een reductie van plasma hiv-1 RNA van ≤ 400 kopieën/ml in respectievelijk de weken 16 en 104. De respons was vergelijkbaar voor beide doseringsregimes en voor het gehele leeftijdsbereik.

Bij een onderzoek dat werd voltooid in 2000, kregen 76 met hiv-1 geïnfecteerde kinderen met een leeftijd tussen 6 maanden en 12 jaar, die proteaseremmer- en lamivudine- en/of stavudine-naïef waren, elke 12 uur 350 of 450 mg/m² ritonavir tegelijk toegediend met lamivudine en stavudine. In intent-to-treat-analyses, bereikten respectievelijk 50% en 57% van de patiënten in de 350 en 450 mg/m² groepen een reductie van plasma hiv-1 RNA tot ≤ 400 kopieën/ml in week 48.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Er bestaat geen parenterale formulering van ritonavir. Daarom zijn de mate van absorptie en de absolute biologische beschikbaarheid niet vastgesteld. De farmacokinetiek van ritonavir tijdens een therapie met meervoudige doses zijn onderzocht bij niet-nuchtere hiv-positieve volwassen vrijwilligers. Bij meervoudige dosering is de accumulatie van ritonavir iets minder dan voorspeld aan de hand van één enkele dosis ten gevolge van

een tijd- en dosis-gerelateerde toename van de schijnbare klaring (Cl/F). De minimale concentraties van ritonavir nemen af met het verstrijken van de tijd, mogelijk vanwege enzyminductie, maar leken zich na twee weken te stabiliseren. De tijd tot de maximale concentratie (T_{max}) bleef constant op ongeveer 4 uur, bij een stijgende dosis. De nierklaring was gemiddeld minder dan 0,1 l/uur en bleef relatief constant in het hele doseringsbereik.

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

Doseringsschema Ritonavir				
	100 mg 1x per dag	100 mg 2x per dag ¹	200 mg 1 x per dag	200 mg 2x per dag
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C_{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC _{12 or 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/u)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

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

De farmacokinetische interactie tussen ritonavir en indinavir werd beoordeeld in 5 groepen gezonde volwassen vrijwilligers in een gerandomiseerd open-label onderzoek met meerdere doses. In de steady state verhoogde ritonavir de concentratie indinavir in plasma met een gebied onder de curve (AUC) dat toenam tot 475% en een maximale concentratie (C_{max}) die toenam tot 110%.

In een onderzoek om de farmacokinetische interactie tussen ritonavir en saquinavir te beoordelen bij gezonde vrijwilligers in 6 groepen van een cross-overonderzoek met een enkele dosis leidde gelijktijdige toediening van ritonavir en saquinavir tot een > 50-voudige toename van de AUC en een 22-voudige toename van de C_{max} van saquinavir.

De effecten van voedsel op de orale absorptie

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Speciale populaties

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

De farmacokinetische parameters van ritonavir in steady state werden beoordeeld bij met hiv geïnfecteerde kinderen jonger dan 2 jaar die doses kregen die varieerden van 350 tot 450 mg/m² tweemaal daags. De ritonavirconcentraties in dit onderzoek waren uiterst variabel en iets lager dan die verkregen bij volwassenen die 600 mg (circa 330 mg/m²) tweemaal daags kregen. Over de doseringsgroepen nam de orale klaring van ritonavir (CL/F/m²) af met de leeftijd, met mediane waarden van 9,0 l/u/m² bij kinderen jonger dan 3 maanden, 7,8 l/u/m² bij kinderen tussen de 3 en 6 maanden en 4,4 l/u/m² bij kinderen tussen de 6 en 24 maanden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Ritonavir is noch mutageen, noch clastogeen gebleken in een serie van *in vitro* en *in vivo* proeven, waaronder de Ames bacterieel reverse mutatie proef waarbij gebruik wordt gemaakt van *S. typhimurium* en *E. coli*, de muis-lymfoma proef, de muis-micronucleus proef en chromosoomverstoring proeven in menselijke lymfocyten.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet:

Copovidon
Sorbitanlauraat
Calciumwaterstoffosfaat, anhydraat
Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat
Natriumstearylumaraat

Filmomhulling:

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Norvir tabletten worden in drie verpakkingsgrootten geleverd:

- 1 fles met 30 tabletten
- 1 fles met 60 tabletten
- multipack met 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale instructies.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

EU/1/96/016/005-007

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 1996

Datum van laatste verlenging: 26 augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2025

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

1