

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Norvir 100 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

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

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

#### Dosering

*Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker.*

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

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

#### *Volwassenen*

Amprenavir 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags

Atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags

Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags

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

Saquinavir 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags bij ART-ervaren patiënten.

Start bij ART-naïeve patiënten de behandeling met saquinavir 500 mg tweemaal daags met ritonavir

100 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen, daarna saquinavir 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags.

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

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

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

#### *Kinderen en adolescenten*

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

#### *Speciale populaties*

##### *Nierfunctiestoornissen*

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

##### *Leverfunctiestoornissen*

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

#### *Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel*

##### *Volwassenen*

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

Het geleidelijk verhogen van de dosis ritonavir gedurende het begin van de therapie kan helpen om de tolerantie te verbeteren.

De behandeling dient te worden gestart met 300 mg (3 tabletten) tweemaal daags voor een periode van 3 dagen en verhoogd te worden met stappen van 100 mg (1 tablet) tweemaal daags tot 600 mg tweemaal daags binnen een periode van hoogstens 14 dagen. Patiënten dienen niet langer dan 3 dagen tweemaal daags 300 mg te krijgen.

##### *Kinderen en adolescenten (2 jaar en ouder)*

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

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

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

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

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

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

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

##### *Nierfunctiestoornissen*

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

##### *Leverfunctiestoornissen*

Ritonavir wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en verwijderd.

Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat er geen aanpassing van de dosering nodig is bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Ritonavir mag niet aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie gegeven worden (zie rubriek 4.3).

##### *Pediatrische patiënten*

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

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

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

| <b>Geneesmiddelklasse</b>                                                        | <b>Geneesmiddelen in de klasse</b>                                            | <b>Rationale</b>                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Spiegels van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verhoogd of verlaagd</b> |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                    |
| $\alpha_1$ -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 tumorlyssyndroom bij de startdosering en tijdens de titratiefase (zie rubriek 4.5).                                                                               |
| Anti-aritmica                                                                    | Amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine | Verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van aritmieën of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.   |
| Antibiotica                                                                      | Fusidinezuur                                                                  | Verhoogde plasmaconcentraties van fusidinezuur en ritonavir.                                                                                                                                                                       |
| Antimycotica                                                                     | Voriconazol                                                                   | Gelijktijdig gebruik van ritonavir (400 mg tweemaal daags en meer) en voriconazol is gecontra-indiceerd als gevolg van een vermindering van de voriconazolplasmaconcentraties en een mogelijk verlies van effect (zie rubriek 4.5) |

|                                           |                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antihistaminica                           | Astemizol, terfenadine                                     | Verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine. Daarbij is sprake van verhoging van het risico van ernstige aritmieën als gevolg van het gebruik van deze middelen.                                                                                                                                                                                                                      |
| Anti-jicht                                | Colchicine                                                 | Kans op ernstige en/of levensbedreigende reacties bij patiënten met een nier- en/of leverstoornis (zie rubriek 4.4 en 4.5).                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Antimycobacteriële middelen               | Rifabutine                                                 | Gelijktijdig gebruik van ritonavir (500 mg tweemaal daags) gedoseerd als antiretroviraal middel en rifabutine als gevolg van een toename van de rifabutine serumconcentraties en van het risico van bijwerkingen waaronder uveïtis (zie rubriek 4.4). De aanbevelingen betreffende het gebruik van ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker met rifabutine worden genoemd in rubriek 4.5 |
| Antipsychotica/<br>Neuroleptica           | Lurasidon                                                  | Verhoogde plasmaconcentraties van lurasidon wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                           | Clozapine, pimozone                                        | Verhoogde plasmaconcentraties van clozapine en pimozone. 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, methylegonovine | 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).                             |
| <b>Ritonavir geneesmiddelspiegel verlaagd</b> |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 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

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

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

*Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker*

##### Patiënten met chronische diarree of slechte opname

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

##### Hemofilie

Melding is gemaakt van een toename van bloedingen, met inbegrip van spontane hematomen in de huid en 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).

#### Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

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

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

#### Leverziekte

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

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

#### Nierziekte

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

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

#### Osteonecrose

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

### PR interval verlenging

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

### Interacties met andere geneesmiddelen

#### *Ritonavir gedoseerd als een antiretroviraal middel*

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

#### *PDE5-remmers*

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

#### *HMG-CoA reductaseremmers*

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

#### *Colchicine*

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

#### *Digoxine*

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



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

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

#### *Ethinyl estradiol*

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

#### *Glucocorticoiden*

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

#### *Trazodon*

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

#### *Rivaroxaban*

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

#### *Riociguat*

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

#### *Vorapaxar*

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

#### *Bedaquiline*

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

#### *Delamanid*

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

#### *Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker*

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

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

#### *Saquinavir*

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

#### *Tipranavir*

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

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

#### *Fosamprenavir*

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

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

#### Natrium

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel*

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

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

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

#### Geneesmiddelen die de ritonavirconcentraties beïnvloeden

Door gelijktijdig gebruik met kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan de serumconcentratie van ritonavir afnemen. Dit wordt veroorzaakt door inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen door het sint-janskruid. Kruidenpreparaten met sint-janskruid mogen daarom niet met ritonavir worden gecombineerd.

Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, moet het gebruik van sint-janskruid worden gestaakt en de virusconcentratie zo mogelijk worden gecontroleerd.

Bij beëindiging van sint-janskruid kan de ritonavirspiegel stijgen. Mogelijk moet de dosis ritonavir worden aangepast. Het inducerende effect van sint-janskruid kan tot ten minste 2 weken na beëindiging ervan aanhouden (zie rubriek 4.3).

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

#### *Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van ritonavir*

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

#### **Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met proteaseremmers**

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

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

tweemaal daags werd onderzocht, werd ernstige hepatocellulaire toxiciteit waargenomen met transaminaseverhogingen tot >20 maal de bovengrens van de normaalwaarde na 1 tot 5 dagen van gelijktijdige toediening. Vanwege het risico van ernstige levertoxiciteit, dient saquinavir/ritonavir niet in combinatie met rifampicine te worden gegeven.

Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van saquinavir raadplegen.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |                 |            |                |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------|----------------|----------------|
| Tipranavir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 500 elke 12 uur | 200 elke 12 uur | Tipranavir | ↑ 11<br>voudig | ↑ 29<br>voudig |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |                 | Ritonavir  | ↓ 40%          | NB             |
| Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van tipranavir als gevolg van CYP3A remming. Tipranavir moet worden gegeven met een lage dosering ritonavir om het therapeutisch effect te verzekeren. Doses ritonavir lager dan 200 mg tweemaal daags mogen niet gebruikt worden met tipranavir omdat deze de werkzaamheid van de combinatie kunnen veranderen. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van tipranavir raadplegen. |                 |                 |            |                |                |
| NB: Niet bepaald.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                 |            |                |                |
| 1. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 1200 mg amprenavir tweemaal daags alleen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                 |            |                |                |
| 2. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 400 mg atazanavir eenmaal daags alleen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                 |            |                |                |
| 3. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 800 mg indinavir driemaal daags alleen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                 |            |                |                |
| 4. Gebaseerd op cross-study vergelijking met 600 mg saquinavir driemaal daags alleen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                 |            |                |                |

#### Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met andere antiretrovirale middelen dan proteaseremmers

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

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

#### De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen

| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel         | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Dosis NORVIR (mg) | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Alfa <sub>1</sub> -Adrenoreceptor-antagonist |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                        |                                                                     |
| Alfuzosine                                   | Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine en is daarom <b>gecontra-indiceerd</b> (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%<br>↑ 33%<br>↔                                    | ↑ 77%<br>↑ 108%<br>↔                                                |

| 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 <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
| Norbuprenorfine<br>Glucuronidemetabolieten                                                | De toename in de plasmaspiegels van buprenorfine en zijn actieve metaboliet leidde niet tot klinisch significante farmacodynamische veranderingen in een populatie van opioïd-tolerante patiënten. Het is daarom mogelijk dat het niet nodig is om de dosis buprenorfine of ritonavir aan te passen, wanneer deze gelijktijdig gebruikt worden. Wanneer ritonavir gelijktijdig gebruikt wordt met een andere proteaseremmer en buprenorfine, moet de SPC van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer geraadpleegd worden voor specifieke doseringsinformatie. |                   |                                                        |                                                                     |
| Pethidine, propoxyfeen                                                                    | Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van norpethidine en propoxyfeen en dit is daarom <b>gecontra-indiceerd</b> (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 <sup>1</sup>                                                                     | 5, enkele dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 500 elke 12 uur,  | ↓ 36%                                                  | ↓ 38%                                                               |
|                                                                                           | Een verhoogde dosis methadon kan noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker door de inductie van glucuronidatie. Dosisaanpassing moet worden overwogen op basis van de klinische reactie van de patiënt op de methadonbehandeling.                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                                                        |                                                                     |
| Morfine                                                                                   | De morfinespiegels kunnen verlaagd worden als gevolg van inductie van glucuronidatie door gelijktijdig toegediende ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                                        |                                                                     |

| De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                                                        |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                                                          | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dosis NORVIR (mg)          | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
| 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 <b>gecontra-indiceerd</b> (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-glycoproteïne-gemedieerde 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 <sup>1</sup>                                                                                                      | 3 mg/kg elke 8 uur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 500 elke 12 uur            | ↓ 43%                                                  | ↓ 32%                                                               |
| Een verhoogde dosis theofylline kan vereist zijn wanneer gelijktijdig toegediende met ritonavir, door de inductie van CYP1A2. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                                                        |                                                                     |



| De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                         |                                                        |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                      | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Dosis NORVIR (mg)                       | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
| <b>Cytostatica en kinaseremmers</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                         |                                                        |                                                                     |
| Afatinib                                                                                  | 20 mg, enkelvoudig e dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 200 elke 12 uur/1 uur van te voren      | ↑ 48%                                                  | ↑ 39%                                                               |
|                                                                                           | 40 mg, enkelvoudig e dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 200 elke 12 uur/ gelijktijdig toedienen | ↑ 19%                                                  | ↑ 4%                                                                |
|                                                                                           | 40 mg, enkelvoudig e 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 <sub>max</sub> is afhankelijk van het inname-moment van ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van afatinib met Norvir (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van afatinib). Controleer nauwlettend op afatinib gerelateerde bijwerkingen. |                                         |                                                        |                                                                     |
| Abemaciclib                                                                               | Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A4 - remming door ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                         |                                                        |                                                                     |
|                                                                                           | Gelijktijdige toediening van abemaciclib en Norvir moet vermeden worden. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, raadpleeg dan de Samenvatting van de Productkenmerken van abemaciclib voor de aanbevolen dosisaanpassing. Controleer nauwlettend op abemaciclib-gerelateerde bijwerkingen.                                                                                                                 |                                         |                                                        |                                                                     |
| Apalutamide                                                                               | Apalutamide is een matige tot sterke CYP3A4-inductor en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan ritonavir en een mogelijk verlies van virologische respons. Bovendien kunnen serumconcentraties verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals insulden.                                                                                                           |                                         |                                                        |                                                                     |
|                                                                                           | Gelijktijdig gebruik van ritonavir en apalutamide wordt niet aanbevolen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                         |                                                        |                                                                     |
| Ceritinib                                                                                 | Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A en P-gp-remming door ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ceritinib met Norvir. Zie voor aanbevelingen m.b.t. dosisaanpassing de Samenvatting van de Productkenmerken van ceritinib. Controleer nauwlettend op ceritinib gerelateerde bijwerkingen.                                                                                                       |                                         |                                                        |                                                                     |

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

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

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

| De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                                        |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                      | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dosis NORVIR (mg) | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
| Desipramine                                                                               | 100 enkelvoudige orale dosis<br>De AUC en de C <sub>max</sub> 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.                                                                                                                                                                                                  | 500 elke 12 uur   | ↑ 145%                                                 | ↑ 22%                                                               |
| Trazodon                                                                                  | 50, enkelvoudige dosis<br>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. | 200 elke 12 uur   | ↑ 2,4-voudig                                           | ↑ 34%                                                               |
| Anti-jicht behandelingen                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                                        |                                                                     |
| Colchicine                                                                                | Verwacht wordt dat de colchicineconcentraties stijgen wanneer het gelijktijdig met ritonavir wordt toegediend. Bij patiënten met een nier en/of leverstoornis die behandeld werden met colchicine en ritonavir (CYP3A4 en P-gp-remming) zijn levensbedreigende en dodelijke geneesmiddelinteracties gemeld (zie rubriek 4.3 en 4.4). Zie de voorschrijfinformatie van colchicine.                                                                                                |                   |                                                        |                                                                     |
| Antihistaminica                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                                        |                                                                     |
| Astemizol, terfenadine                                                                    | Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine en het is daarom <b>gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                        |                                                                     |
| Fexofenadine                                                                              | Ritonavir kan de P-glycoproteïnegemedieerde fexofenadine efflux wijzigen wanneer gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, wat leidt tot verhoogde concentraties fexofenadine. Verhoogde fexofenadinespiegels kunnen in de loop van de tijd dalen naarmate de inductie zich ontwikkelt.                                                                                                                                                      |                   |                                                        |                                                                     |

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

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

| De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                                                        |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                      | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Dosis NORVIR (mg) | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
|                                                                                           | <p>Als gevolg van het grote therapeutisch venster van clarithromycine zou geen dosisverlaging nodig moeten zijn bij patiënten met een normale nierfunctie.</p> <p>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%.</p> |                   |                                                        |                                                                     |
| Delamanid                                                                                 | <p>Er is geen interactiestudie met alleen ritonavir beschikbaar. In een geneesmiddelinteractiestudie in gezonde vrijwilligers met tweemaal daags 100 mg delamanid en tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir gedurende 14 dagen, was de blootstelling van de delamanid metaboliet DM-6705 30% verhoogd. Als co-administratie van delamanid met ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt vanwege het risico op QTc-verlenging welke door DM-6705 kan optreden, zeer regelmatige ECG-monitoring gedurende de volledige behandelperiode met delamanid aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).</p>                           |                   |                                                        |                                                                     |
| Erythromycine, itraconazol                                                                | <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                                        |                                                                     |
| Ketoconazol                                                                               | 200 dagelijks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 500 elke 12 uur   | ↑ 3,4-voudig                                           | ↑ 55%                                                               |
|                                                                                           | <p>Ritonavir remt het CYP3A-gemedieerde metabolisme van ketoconazol. Als gevolg van een verhoogde incidentie van gastroïntestinale en hepatische bijwerkingen moet een dosisvermindering van ketoconazol worden overwogen wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                                                        |                                                                     |
| Sulfamethoxazol/Trimethoprim <sup>2</sup>                                                 | 800/160, enkelvoudige dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 500 elke 12 uur   | ↓ 20% /<br>↑ 20%                                       | ↔                                                                   |



| De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                                                        |                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                                                            | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dosis NORVIR (mg) | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
| 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 <b>gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3).                                                                                                                                                                                    |                   |                                                        |                                                                     |
| Haloperidol, risperidon, thioridazine                                                                                           | Het is waarschijnlijk dat ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel CYP2D6 remt en de verwachting is daarom dat het de concentraties haloperidol, risperidon en thioridazine verhoogt. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir. |                   |                                                        |                                                                     |
| Lurasidon                                                                                                                       | Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van lurasidon toeneemt. Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).                                                                                                                                                                                                  |                   |                                                        |                                                                     |
| Quetiapine                                                                                                                      | Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van quetiapine toeneemt. Gelijktijdige toediening van Norvir en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het quetiapine-gerelateerde toxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.3).                                                                                                                            |                   |                                                        |                                                                     |
| β2-agonisten (langwerkende)                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                                                        |                                                                     |
| Salmeterol                                                                                                                      | Ritonavir remt CYP3A4 en als gevolg hiervan is een uitgesproken verhoging van de plasmaconcentratie van salmeterol te verwachten. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.                                                                                                                                                                                                |                   |                                                        |                                                                     |
| Calciumkanaalantagonisten                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                                                        |                                                                     |
| Amlodipine, diltiazem, nifedipine                                                                                               | Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van calciumkanaalblokkers verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.               |                   |                                                        |                                                                     |
| Endotheline antagonisten                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                                                        |                                                                     |

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

| De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                                                        |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                      | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Dosis NORVIR (mg) | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
| 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 <b>gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A voor zijn metabolisme. Hoewel rosuvastatine-eliminatie niet afhankelijk is van CYP3A, is een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik met ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het resultaat zijn van remming van een transportereiwit. Bij gebruik met ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel moeten de laagst mogelijke doses atorvastatine of rosuvastatine worden toegediend. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A en interacties worden niet verwacht met ritonavir. Indien behandeling met een HMG-CoA reductaseremmer geïndiceerd is, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen. |                   |                                                        |                                                                     |
| Hormonale anticonceptiemiddelen                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                                                        |                                                                     |
| Ethinylestradiol                                                                          | 50 µg enkelvoudige dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 500 elke 12 uur   | ↓ 40%                                                  | ↓ 32%                                                               |
|                                                                                           | Als gevolg van verlagingen van de ethinylestradiolconcentraties moeten barrière- of andere niet-hormonale methoden van anticonceptie worden overwogen bij gelijktijdig gebruik van ritonavir wanneer gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Het is waarschijnlijk dat ritonavir het uteriene bloedingsprofiel verandert en de effectiviteit van estradiol bevattende anticonceptiemiddelen vermindert (zie rubriek 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                        |                                                                     |

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

| De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                                                        |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                      | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dosis NORVIR (mg) | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
| Tadalafil                                                                                 | 20, enkelvoudige dosis<br><br>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).<br><br>Wanneer naast ritonavir ook tadalafil gebruikt wordt bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, controleer dan de Samenvatting van de Productkenmerken van tadalafil. | 200 elke 12 uur   | ↑ 124%                                                 | ↔                                                                   |
| Vardenafil                                                                                | 5, enkelvoudige dosis<br><br>Gelijktijdig gebruik van vardenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 600 elke 12 uur   | ↑ 49-voudig                                            | ↑ 13-voudig                                                         |

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

| De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                       |                                                        |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                      | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Dosis NORVIR (mg)                                     | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
|                                                                                           | Het gebruik van pethidine en ritonavir is <b>gecontra-indiceerd</b> 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<br>500 elke 12 uur, 10 dagen | ↑ 2,5 voudig<br>↓ 12%                                  | ↔<br>↓ 16%                                                          |
|                                                                                           | Het alprazolammetabolisme was geremd na het starten van ritonavir. Na 10 dagen gebruik van ritonavir werd geen remmend effect van ritonavir waargenomen. Voorzichtigheid is geboden gedurende de eerste paar dagen wanneer alprazolam gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, voordat de inductie van het alprazolammetabolisme. |                                                       |                                                        |                                                                     |
| Buspiron                                                                                  | Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van buspiron verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer buspiron gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.                                                                        |                                                       |                                                        |                                                                     |
| Slaapmiddelen                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                       |                                                        |                                                                     |
| Zolpidem                                                                                  | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 200, 4 doses                                          | ↑ 28%                                                  | ↑ 22%                                                               |
|                                                                                           | Zolpidem en ritonavir kunnen gelijktijdig worden toegediend met nauwgezette monitoring op excessieve sedatieve effecten.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                       |                                                        |                                                                     |
| Stoppen met roken                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                       |                                                        |                                                                     |
| Bupropion                                                                                 | 150                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 100 elke 12 uur                                       | ↓ 22%                                                  | ↓ 21%                                                               |
|                                                                                           | 150                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 600 elke 12 uur                                       | ↓ 66%                                                  | ↓ 62%                                                               |

| De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                                                        |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                      | Dosis gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Dosis NORVIR (mg) | Effect op AUC van gelijktijdig toegediend geneesmiddel | Effect op C <sub>max</sub> van gelijktijdig toegediend geneesmiddel |
|                                                                                           | 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 <i>in vitro</i> 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 intrasale fluticasonpropionaat; soortgelijke effecten zouden ook kunnen optreden met andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A zoals bijv. Budesonide en triamcinolon. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker en deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële profijt van de behandeling opweegt tegen het risico van de effecten van systemische corticosteroïden (zie rubriek 4.4). Een dosisvermindering van het glucocorticoïd moet worden overwogen met nauwgezette monitoring van de lokale en systemische effecten of een overstap naar een glucocorticoïd dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijv. beclomethason). Bovendien kan in het geval van staken van de behandeling met glucocorticoïden progressieve dosisvermindering over een langere periode vereist zijn.



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

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

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

#### Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

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

#### Protonpompremmers en H<sub>2</sub>-receptor antagonisten

Protonpompremmers en H<sub>2</sub>-receptor antagonisten (bijv. omeprazol of ranitidine) kunnen de concentraties van gelijktijdig gebruikte proteaseremmers verminderen. Voor specifieke informatie betreffende invloed van gelijktijdig gebruik van maagzuurremmende middelen wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig gebruikte proteaseremmer. Uit

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

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

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

##### Borstvoeding

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

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

##### Vruchtbaarheid

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

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

###### *Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker*

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

###### *Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel*

##### Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring bij volwassen patiënten

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die ritonavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen kregen, waren maagdarfstelselaandoeningen (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 ( $\geq 1/1000$  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.

| <b>Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en post-marketing bij volwassen patiënten</b> |                   |                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Systeem/orgaanklasse</b>                                                          | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerking</b>                                                                                                                         |
| 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 maagdarmselssymptomen) |
|                                                                                      | 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                                                                                                   |

|                                                       |             |                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maagdarmsstelselaandoeningen                          | 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 erythemateuze 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 immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie door asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) zijn ook gerapporteerd. De gerapporteerde latentietijd is echter meer variabel en de ziekten kunnen zich vele maanden na initiatie van de behandeling voordoen (zie rubriek 4.4).

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

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

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

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

#### Behandeling

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

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

#### Ritonavir gedoseerd als antiretroviral middel

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

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

#### Effecten op het elektrocardiogram

Het QTcF interval is bestudeerd in een gerandomiseerd, placebo en actief (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  $\geq 60$  msec t.o.v. baseline of een QTcF interval dat de drempelwaarde van mogelijke klinische relevantie van 500 msec overschreed.

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

#### Resistentie

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

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

#### Klinische farmacodynamische gegevens

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

#### *Gebruik bij volwassenen*

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

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

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

#### *Gebruik bij kinderen*

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

Bij een onderzoek dat werd voltooid in 2003, kregen 50 met hiv-1 geïnfecteerde, proteaseremmer- en lamivudine-naïeve kinderen met een leeftijd tussen 4 weken en 2 jaar, ritonavir 350 of 450 mg/m<sup>2</sup> elke 12 uur, tegelijk toegediend met zidovudine 160 mg/m<sup>2</sup> 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  $\leq 400$  kopieën/ml in respectievelijk de weken 16 en 104. De respons was vergelijkbaar voor beide doseringsregimes en voor het gehele leeftijdsbereik.

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

| <b>Doseringsschema Ritonavir</b>     |                      |                                   |                       |                      |                      |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|                                      | 100 mg 1x<br>per dag | 100 mg 2x<br>per dag <sup>1</sup> | 200 mg 1 x<br>per dag | 200 mg 2x<br>per dag | 600 mg 2x<br>per dag |
| C <sub>max</sub> (µg/ml)             | 0,84 ± 0,39          | 0,89                              | 3,4 ± 1,3             | 4,5 ± 1,3            | 11,2 ± 3,6           |
| C <sub>trough</sub> (µg/ml)          | 0,08 ± 0,04          | 0,22                              | 0,16 ± 0,10           | 0,6 ± 0,2            | 3,7 ± 2,6            |
| AUC <sub>12 or 24</sub><br>(µg•h/ml) | 6,6 ± 2,4            | 6,2                               | 20,0 ± 5,6            | 21,92 ± 6,48         | 77,5 ± 31,5          |
| t <sub>1/2</sub> (h)                 | ~5                   | ~5                                | ~4                    | ~8                   | ~3 to 5              |
| Cl/F (l/u)                           | 17,2 ± 6,6           | 16,1                              | 10,8 ± 3,1            | 10,0 ± 3,2           | 8,8 ± 3,2            |

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

#### De effecten van voedsel op de orale absorptie

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

#### Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume (V<sub>B</sub>/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 <sup>14</sup>C-gemerkt ritonavir bij ratten toonde aan dat de lever, de bijniere, 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-isozymp familie en in mindere mate door CYP2D6. Onderzoek bij dieren en *in vitro* experimenten met menselijke levermicrosomen wezen erop dat ritonavir hoofdzakelijk een oxidatief metabolisme onderging. Vier ritonavirmetabolieten zijn geïdentificeerd bij mensen. De isopropylthiazoloxidatiemetaboliet (M-2) is de hoofdmetaboliet en heeft een antivirale activiteit die vergelijkbaar is met die van de moederverbinding. De AUC van de M-2-metaboliet was echter ongeveer 3% van de AUC van de moederverbinding.

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

#### Eliminatie

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

#### Speciale populaties

Er zijn geen klinisch significante verschillen in AUC of C<sub>max</sub> opgemerkt tussen mannen en vrouwen.



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

#### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

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

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doseringen bij dieren is vastgesteld dat de belangrijkste doelorganen de lever, de retina, de schildklier en de nieren zijn. De leverafwijkingen betroffen hepatocellulaire, biliaire en fagocyttaire 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**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

Norvir tabletten worden in drie verpakkingsgrootten geleverd:

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale instructies.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

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

EU/1/96/016/005-007

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

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

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

**08/2023**

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