

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir orale oplossing 80mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Norvir orale oplossing bevat 80 mg ritonavir per ml.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Norvir wordt voorgeschreven in combinatie met (een) antiretrovirale nucleosideanaloog/analogen, ter behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten met gevorderde of progressieve immunodeficiëntie.

Klinische eindpunt-gegevens zijn alleen beschikbaar bij patiënten in een vergevorderd stadium van HIV-besmetting. Van patiënten in een minder vergevorderd stadium van HIV-besmetting zijn momenteel alleen gegevens beschikbaar die gebaseerd zijn op biologische markers, zoals virale belasting en het aantal CD4 cellen. Bij deze patiënten zijn studies naar de werking van ritonavir op klinische eindpunten nog gaande. Zie paragraaf 5.1. voor de resultaten van de belangrijkste studies.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Norvir oplossing wordt oraal toegediend en dient bij voorkeur tezamen met voedsel ingenomen te worden. De aanbevolen dosering van de ritonaviroplanning is tweemaal daags 600 mg (7,5 ml) oraal.

De bittere smaak van NorvirTM kan verminderd worden door het met chocolademelk te mengen.

Gebruik bij kinderen: De veiligheid en werkzaamheid van ritonavir bij kinderen onder de 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Nier- en leverfunctiestoornissen: momenteel zijn er geen specifieke gegevens over deze patiëntenpopulaties en daarom kunnen er geen specifieke doseringen aanbevolen worden. Ritonavir wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en verwijderd. Norvir dient niet aan patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie gegeven te worden (zie paragraaf 4.3. contra-indicaties). 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.

4.3. Contra-indicaties

Norvir is gecontraïndiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor ritonavir of de hulpstoffen hiervan. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

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. Hoofdzakelijk op grond van literatuuronderzoek wordt verwacht dat ritonavir grote toenames in plasmaconcentraties veroorzaakt van de volgende geneesmiddelen: amiodaron, astemizol, bepridil, bupropion, cisapride, clozapine, encaïnide, flecaïnide,

pethidine, pimozide, piroxicam, propafenon, propoxyfeen, kinidine en terfenadine. Van deze middelen is bekend dat ze de volgende stoornissen kunnen veroorzaken: ritmestoornissen, hematologische afwijkingen, insulsten en andere potentieel ernstige bijwerkingen. Deze geneesmiddelen mogen niet tezamen met ritonavir worden toegediend. Ritonavir kan bovendien grote toenames veroorzaken van de volgende, in hoge mate gemetaboliseerde sedativa en hypnotica: alprazolam, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam en zolpidem. Door het vermogen van deze middelen extreme sedatie en ademhalingsdepressie te veroorzaken, mogen ze niet gelijktijdig met ritonavir worden toegediend.

Gelijktijdig gebruik van ritonavir en rifabutin is gecontraïndiceerd vanwege klinische gevolgen zoals uveïtis als gevolg van een veelvoudige toeneming van de rifabutin serumconcentraties.

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Er zijn geen gegevens betreffende de farmacokinetiek en veiligheid van ritonavir beschikbaar uit onderzoeken bij patiënten met een duidelijke lever- of nierfunctiestoornis. Ritonavir wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en verwijderd. Daarom moet voorzichtigheid in acht genomen worden bij het toedienen van dit geneesmiddel aan patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie paragraaf 4.3. Contra-indicaties).

De veiligheid en effectiviteit van ritonavir bij kinderen onder de 12 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom mag ritonavir alleen gebruikt worden bij kinderen onder de 12 jaar als de potentiële voordelen duidelijk opwegen tegen de potentiële risico's.

Farmacokinetische gegevens bij de mens voor de combinatie van Norvir met andere antiretrovirale geneesmiddelen dan zidovudine en didanosine (ddI) zijn nog niet beschikbaar. Hoewel het klinisch gebruik van combinaties met zalcitabine (ddC) en stavudine (d4T) bij een relatief klein aantal patiënten geen ongewenste verschijnselen veroorzaakte, dient het gebruik van combinaties van Norvir met andere nucleoside-analogen nauwgezet te geschieden op basis van therapeutische en veiligheidsmonitoring.

Extra monitoring is aanbevolen wanneer diarree optreedt. Een veelvuldig voorkomen van diarree tijdens behandeling met ritonavir kan de absorptie en werkzaamheid van ritonavir of van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (ten gevolge van verminderde compliance) verminderen.

Voorlopige gegevens bij mens en dier tonen aan dat ritonavir, in combinatie met saquinavir, een grote toename veroorzaakt in de bloedspiegels van saquinavir. Aangezien voldoende veiligheidsgegevens ontbreken, dient ritonavir niet gelijktijdig met saquinavir of andere proteaseremmers te worden gegeven.

NorvirTM orale oplossing bevat 43% ethanol. Om deze reden moet gelijktijdig toedienen van NorvirTM en disulfiram of geneesmiddelen met disulfiramachtige reacties (zoals metronidazol) vermeden worden.

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zie ook CONTRA-INDICATIES (paragraaf 4.3.).

Ritonavir heeft een hoge affiniteit voor verscheidene isovormen van cytochroom P450 (CYP) met de volgende rangorde: CYP3A>CYP2D6>CYP2C9. Behalve de in de paragraaf CONTRA-INDICATIES genoemde geneesmiddelen worden de volgende geneesmiddelen of groepen geneesmiddelen zeker of naar verwachting gemetaboliseerd door dezelfde isozymen van cytochroom P450: immunosuppressiva (bv. ciclosporine, tacrolimus), macrolide-antibiotica (bv. erytromycine), verschillende steroïden (bv. dexamethason, prednisolon), andere HIV-proteaseremmers, niet-sederende antihistaminica (bv. loratidine), calciumantagonisten, verschillende tricyclische antidepressiva (bv. desipramine, imipramine, amitriptyline, nortriptyline), andere antidepressiva (bv. fluoxetine, paroxetine, sertraline), neuroleptica (bv. haloperidol, risperidon, thioridazine), antischimmelmiddelen (bv. ketoconazol, itraconazol), morfinomimetica (bv. methadon, fentanyl), carbamazepine, warfarine en tolbutamide. Door de kans op aanzienlijke verhogingen van de serumspiegels van deze geneesmiddelen mogen ze niet gelijktijdig met ritonavir toegediend worden zonder dat de potentiële risico's en voordelen zorgvuldig zijn vastgesteld. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen met ritonavir.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens bekend over het gelijktijdig gebruik van morfine en ritonavir. Op basis van het metabolisme van morfine (glucuronidatie) kunnen lagere bloedspiegels van morfine worden verwacht.

Norvir verhoogt de AUC's (oppervlakte onder de curve) van de volgende geneesmiddelen bij gelijktijdige toediening:

Claritromycine: vanwege het grote therapeutische venster van claritromycine is een dosisreductie niet nodig voor patiënten met een normale nierfunctie. Bij patienten met verminderde nierfunctie dient de volgende dosisaanpassing te worden overwogen: bij een creatinine klaring (Cl_{CR}) van 30 tot 60 ml/min. dient de claritromycine dosering te worden verminderd met 50%, bij $Cl_{CR} < 30$ ml/min. dient de claritromycine dosering te worden verminderd met 75%. Doseringen van claritromycine > 1 g/dag dienen niet gelijktijdig met Norvir te worden gegeven

Desipramine: dosisvermindering van desipramine dient te worden overwogen bij patienten die de combinatie gebruiken.

Rifabutin en zijn actieve metaboliet 25-O-deacetylirifabutin: het gelijktijdig toedienen met ritonavir resulteerde in veelvoudige vergroting van de AUC van rifabutin en zijn actieve metaboliet 25-O-deacetylirifabutin met klinische consequenties. Om deze reden is het gelijktijdig toedienen van ritonavir en rifabutin gecontraïndiceerd (zie paragraaf 4.3. contra-indicaties).

Norvir vermindert de AUC's van de volgende geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik:

Zidovudine (AZT) en ddI: zidovudine en ddI hebben weinig of geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Bij gebruik van ritonavir nam de gemiddelde AUC van zidovudine met ongeveer 25% af gedurende een studie van onvoldoende duur om steady state van ritonavir te bereiken. Bij gebruik van ritonavir nam de gemiddelde AUC van ddI met 13% af wanneer het met een tijdsverschil van 2,5 uur ten opzichte van ritonavir werd toegediend. Aanpassing van de dosis AZT of ddI tijdens het gelijktijdig toedienen van ritonavir is in het algemeen niet nodig. Farmacokinetische gegevens bij de mens voor combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen dan zidovudine en ddI zijn nog niet beschikbaar (zie ook 4.4 speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

Ethinylestradiol: omdat gelijktijdige toediening van ritonavir met een vaste combinatie oraal anticonceptivum resulteerde in een vermindering van de gemiddelde AUC van ethinylestradiol van

41%, dienen verhoging van de dosering van orale anticonceptiva met ethinylestradiol of het gebruik van andere anticonceptiemethodes overwogen te worden.

Theofylline: Een verhoging van de dosis theofylline kan nodig zijn omdat het gelijktijdig toedienen van en theofylline resulteerde in een verkleining van de AUC van theofylline met 45%.

Vaste combinaties van sulfamethoxazol/trimethoprimhogere: Het gelijktijdig toedienen van ritonavir en sulfamethoxazol/trimethoprim resulteerde in een verkleining met 20% van de sulfamethoxazol-AUC en een toename met 20% van de AUC van trimethoprim. Verandering van de dosis sulfamethoxazol/trimethoprim tijdens het gelijktijdig toedienen van ritonavir is niet nodig.

Omdat ritonavir sterk aan eiwitten gebonden wordt, dient rekening te worden gehouden met mogelijk verhoogde therapeutische en toxische effecten als gevolg van verplaatsing uit eiwitbinding van gelijktijdig gegeven geneesmiddelen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Er zijn bij ratten en konijnen geen misvormingen waargenomen die verband houden met de behandeling met ritonavir. Bij ratten waargenomen toxische effecten op de ontwikkeling (embryosterfte, verminderd gewicht van de foetussen, vertraagde beenvorming en viscerale veranderingen, vertraagde testikelindaling inbegrepen) 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. Er is echter geen onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Dit geneesmiddel mag alleen gebruikt worden bij zwangerschap als de mogelijke voordelen duidelijk opwegen tegen de potentiële risico's.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uitscheiding in de melk werd niet gemeten in dierexperimenteel onderzoek. Een studie bij ratten toonde echter enkele ongunstige effecten op de ontwikkeling van de nakomelingen tijdens het zogen aan, die kunnen wijzen op de uitscheiding van ritonavir in de melk bij deze diersoort. Vrouwen die met HIV geïnfecteerd zijn, dienen onder geen beding borstvoeding te geven aan hun kinderen om transmissie van HIV te voorkomen.

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

Norvir werd niet specifiek getest op mogelijke invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Omdat slaperigheid en duizeligheid bekende ongewenste effecten zijn, dient hiermee rekening te worden gehouden bij het autorijden of het bedienen van machines.

Norvir orale oplossing bevat 43% alcohol.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies (fase II/III) zijn de volgende bijwerkingen, die een mogelijk, waarschijnlijk of onbekend verband houden met ritonavir, waargenomen bij 2% van de 1033 patiënten:

Maag/darm: misselijkheid (47,5%), diarree (44,9%), braken (23,6%), buikpijn (11,6%), smaakstoornissen (11,4%); dyspepsie, anorexie en lokale keelirritatie komen vaak voor; flatulentie, een droge mond, oprispingen en mondzweren komen soms voor.

Zenuwstelsel: circumorale paresthesie (26,6%), perifere paresthesie (15,4%); duizeligheid, paresthesie, hyperesthesie en slaperigheid komen vaak voor; slapeloosheid en angsten komen soms voor.

Huid: exantheem komt vaak voor; jeuk en transpiratie komen soms voor.

Luchtwegen: faryngitis en meer hoesten komen soms voor.

Hart/vaatstelsel: vasodilatatie komt vaak voor.

Overige: asthenie (22,3%), hoofdpijn (15,5%); koorts, pijn, hyperlipemie, myalgie, gewichtsverlies, vermindering van de vrije en totale thyroxine (T₄) komen soms voor.

Misselijkheid, diarree, braken, asthenie, smaakstoornissen, circumorale en perifere paresthesie, en vasodilatatie zijn het meest frequent waargenomen en worden in direct verband gebracht met het gebruik van ritonavir.

Klinische chemie

Hoge gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) (12%), vaak hoge creatine fosfokinase (CPK), hoge triglyceriden en hoge alanine transaminase (SGPT); soms hoge aspartaat transaminase (SGLT), hoge amylase, hoog urinezuur, laag kalium, hoge glucose, laag totaal calcium, hoog magnesium, hoge totale bilirubine en hoge alkalische fosfatase.

Hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie en hyperuricemie worden duidelijk in verband gebracht met het gebruik van ritonavir.

Hematologie:

Gering aantal witte bloedcellen (WBC) (16%); soms lage hemoglobine, weinig neutrofielen, veel eosinofielen, groot aantal witte bloedcellen, veel neutrofielen, lange protrombinetijd.

4.9 Overdosering

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.

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

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering van ritonavir. De behandeling van een overdosering van ritonavir moet bestaan in algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren 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 geactiveerde kool deel kunnen uitmaken van de behandeling van een overdosering. Doordat 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 produkt voor systemisch gebruik. ATC code: JO5A X

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-polyproteïnevoorloper 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.

In vitro gegevens wijzen uit dat ritonavir werkzaam is tegen alle HIV-stammen die in verschillende getransformeerde en primaire menselijke cellijnen onderzocht zijn. De geneesmiddelconcentraties die in vitro 50% en 90% van de virusreproductie remmen, zijn respectievelijk ongeveer 0,02 μM en 0,11 μM . Soortgelijke sterkten werden gevonden bij zowel voor AZT gevoelige als tegen AZT resistente HIV-stammen. Onderzoek waarbij de directe toxiciteit van ritonavir voor de cel werd gemeten bij verschillende cellijnen, wees niet op een directe toxiciteit bij concentraties tot 25 μM , wat resulteerde in een therapeutische index in vitro van ten minste 1000.

Resistentie

Tegen ritonavir resistente isolaten van HIV-1 zijn in vitro geselecteerd. De resistente isolaten vertoonden een verminderde gevoeligheid voor ritonavir. Analyse van het genotype wees uit dat de primaire oorzaak van de resistentie te vinden is in de specifieke aminozuursubstituties in de HIV-1-protease bij codon 82 en 84.

De gevoeligheid van klinische isolaten voor ritonavir is in gecontroleerde klinische studies nagegaan. Bij sommige patiënten die ritonavir als monotherapie ontvingen, ontstonden HIV-stammen met een verminderde gevoeligheid voor het geneesmiddel. Seriële analyse van het genotype en het fenotype gaf aan dat de gevoeligheid voor ritonavir regelmatig en stapsgewijs afnam. Initiële mutaties van het 'wildtype' valine, meestal tot alanine of fenylalanine (V82A/F), vonden plaats op positie 82. Virale stammen zonder een verandering op codon 82 die in vivo geïsoleerd waren, vertoonden geen verminderde gevoeligheid voor ritonavir.

Kruisresistentie tegen andere antiretrovirale middelen

Opeenvolgende HIV-isolaten van zes patiënten gedurende hun behandeling met ritonavir toonden een gereduceerde gevoeligheid aan voor ritonavir in vitro, maar wezen niet op een overeenstemmende gereduceerde gevoeligheid aan voor saquinavir in vitro bij een vergelijking van bij elkaar horende isolaten van primaire cellijnen. Isolaten van twee van deze patiënten echter, vertoonden een gereduceerde gevoeligheid voor indinavir (8-voudig). Kruisresistentie tussen ritonavir en reverse transcriptase remmers is onwaarschijnlijk omdat hier andere enzymen bij betrokken zijn. Een ZDV-resistent HIV-isolaat behield in vitro de hele gevoeligheid voor ritonavir.

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.

Uit een vergelijkend onderzoek met ritonavir als toegevoegde therapie bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die eerder intensief met nucleoside analogen zijn behandeld en een primaire CD4-celtelling < 100 cellen/l hadden, bleek een afname van de sterfte en de AIDS definierende events. De gemiddelde verandering ten opzichte van de primaire cellijn gezien over 16 weken voor HIV RNA-waarden was -0,79 \log_{10} (maximale gemiddelde afname: 1,29 \log_{10}) in de ritonavir-groep, 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 bij patiënten die in mindere mate geïnfecteerd waren met HIV-1 (met een CD4 van 200-500 cellen/l) en 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 virale belasting in bloedplasma en een verhoogde CD4-telling. De werkzaamheid bij een monotherapie met ritonavir bleek onverwacht minstens zo groot te zijn als bij de combinatie-therapie, waarvoor nog geen bevredigende verklaring gevonden is. De gemiddelde verandering van de primaire cellijn gezien over 16 weken voor de HIV RNA-waarden was $-1,03 \log_{10}$ in de ritonavir-groep, tegenover $-0,80 \log_{10}$ bij de ritonavir/zidovudine-groep en $-0,42 \log_{10}$ bij de zidovudine-groep. Klinische eindpunt-gegevens uit dit onderzoek zijn nog niet beschikbaar. Gebruik van een monotherapie met ritonavir kan niet worden aanbevolen vanwege het mogelijk ontstaan van resistentie.

Gedurende een open onderzoek bij 32 antiretrovirale naïeve patiënten die geïnfecteerd waren met HIV-1, resulteerde de combinatie van ritonavir met zidovudine en zalcitabine in een afname van de virale belasting (gemiddelde afname per week 20 van $-1,76 \log_{10}$).

Onderzoeken naar een optimale combinatie en de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn bij gebruik van ritonavir zijn nog steeds gaande.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er bestaat geen parenterale formulering van ritonavir. Daarom zijn de mate van absorptie en de absolute biologische beschikbaarheid niet vastgesteld. De farmacokinetische eigenschappen 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 dalconcentraties van ritonavir lieten na verloop van tijd een afname zien, mogelijk door enzyminductie, maar zij bleken zich na twee weken te stabiliseren. In steady state na dosering met tweemaal daags 600 mg, zijn maximale concentraties (C_{max}) en dalconcentraties (C_{dal}) van respectievelijk 11,2 3,6 en 3,7 2,6 $\mu\text{g/ml}$ waargenomen. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ritonavir was ongeveer 3 tot 5 uur. De schijnbare klaring in steady state bij patiënten, behandeld met tweemaal daags 600 mg, bedroeg gemiddeld $8,8 \pm 3,2$ l/uur. De klaring door de nieren was gemiddeld minder dan 0,1 l/uur en bleef relatief constant ongeacht de dosering. De tijd waarin de maximale concentratie (T_{max}) bereikt werd, bleef bij een toenemende dosis constant op ongeveer 4 uur.

De farmacokinetische eigenschappen van ritonavir zijn afhankelijk van de dosis; meer dan evenredige toenames van de AUC en C_{max} zijn waargenomen bij toenemende doseringen. Bij inname met voedsel wordt ritonavir beter opgenomen dan bij inname op de nuchtere maag.

Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen in AUC of C_{max} geconstateerd tussen mannen en vrouwen. De farmacokinetische parameters voor ritonavir vertoonden geen statistisch significante samenhang met lichaamsgewicht en vetvrije massa.

Het virtuele verdelingsvolume (V_B/F) van ritonavir is ongeveer 20-40 liter na één enkele dosis van 600 mg. De eiwitbinding van ritonavir in menselijk plasma is vastgesteld op ongeveer 98-99%. Ritonavir bindt zich zowel aan menselijke zure alfa₁-glycoproteïne (AAG) als aan humaan serumalbumine (HSA) met een vergelijkbare affiniteit. De plasma-eiwitbinding was constant over de concentratiereeks van 0,1-100 mg/ml.

Onderzoek met met ¹⁴C-gemerkt ritonavir naar weefselverdeling bij ratten toonde aan dat de lever, de bijnieren, de pancreas, de nieren en de schildklier de hoogste geneesmiddelconcentraties 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.

Ritonavir blijkt door het cytochroom P450-systeem in de lever uitgebreid gemetaboliseerd te worden, hoofdzakelijk door het CYP 3A4-isozym en in mindere mate door CYP 2D6. Onderzoek bij dieren en laboratoriumproeven met menselijke levermicrosomen wezen erop dat ritonavir hoofdzakelijk een oxidatief metabolisme onderging. Vier ritonavirmetabolieten zijn geïdentificeerd bij mensen. De isopropylthiazoloxidatiemetaboliet (M-2) is de hoofdm metaboliet en heeft een antivirale activiteit die gelijk is aan die van de moederverbinding. De AUC van de M-2-metaboliet was echter ongeveer 3% van de AUC van ritonavir.

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 faeces, waarvan, hoogstwaarschijnlijk, een gedeelte niet-opgenomen ritonavir is. In deze studies bleek de uitscheiding via de nieren niet de belangrijkste weg te zijn. Dit kwam overeen met de waarnemingen bij dierproeven.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoek met herhaalde doseringen bij dieren hebben geleid tot de identificatie van de belangrijkste doelorganen, zoals de lever, de retina, de schildklier en de nieren. De leverafwijkingen betroffen hepatocellulaire, biliare en fagocytair elementen en gingen gepaard met een stijging van de leverenzymen. Hyperplasie van het pigmentepitheel van de retina (RPE) en retinadegeneratie zijn waargenomen in alle knaagdierstudies die zijn uitgevoerd met ritonavir, maar niet bij honden. Er zijn ultrastructureel aanwijzingen dat deze retina-afwijkingen een gevolg kunnen zijn van fosfolipidose. Klinisch onderzoek leverde echter geen aanwijzingen op dat de oogafwijkingen bij mensen veroorzaakt worden door het geneesmiddel. Alle schildklierafwijkingen waren na het staken van de toediening van het geneesmiddel 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.

Lange-termijn onderzoeken naar kankerverwekkende eigenschappen van ritonavir bij dieren zijn nog niet afgesloten. Echter, 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Norvir orale oplossing bevat: ethanol, gezuiverd water, polyoxyl 35-ricinusolie, propyleenglycol, watervrij citroenzuur, natriumsaccharine, pepermuntolie, roomkaramelsmaakstof en kleurstof E110.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Norvir mag niet met water verdund worden.

6.3. Houdbaarheid

Orale oplossing: 24 maanden onder de aanbevolen bewaaromstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Norvir oplossing moet gekoeld bewaard worden bij 2-8 °C tot aflevering aan de patiënt. Koel bewaren door de patiënt is niet nodig indien binnen 30 dagen gebruikt en onder 30 °C bewaard.

Vermijd blootstelling aan overmatige hitte.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Norvir orale oplossing wordt geleverd in barnsteenkleurige polyethyleentereftalaat (PET) flacons van 90 ml. Elke handelsverpakking bevat 5 flacons van 90 ml (450 ml). Een maatbeker voorzien van een schaalverdeling voor 3,75 ml (dosis à 300 mg), 5 ml (dosis à 400 mg), 6,25 ml (dosis à 500 mg), en 7,5 ml (dosis à 600 mg) wordt meegeleverd.

6.6. Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

De maatbeker moet onmiddellijk na gebruik met warm water en afwasmiddel worden schoongemaakt. Wanneer de beker onmiddellijk schoongemaakt wordt, worden de geneesmiddelresten verwijderd. De beker **moet** vóór gebruik droog zijn.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbot Laboratories Limited
Queensborough
Kent ME 5EL
Engeland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norvir 100 mg capsule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Norvir capsule bevat 100 mg ritonavir.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Norvir wordt voorgeschreven in combinatie met (een) antiretrovirale nucleosideanaloog/analogen, ter behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten met gevorderde of progressieve immunodeficiëntie.

Klinische eindpunt-gegevens zijn alleen beschikbaar bij patiënten in een vergevorderd stadium van HIV-besmetting. Van patiënten in een minder vergevorderd stadium van HIV-besmetting zijn momenteel alleen gegevens beschikbaar die gebaseerd zijn op biologische markers, zoals virale belasting en het aantal CD4 cellen. Bij deze patiënten zijn studies naar de werking van ritonavir op klinische eindpunten nog gaande. Zie paragraaf 5.1. voor de resultaten van de belangrijkste studies.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Norvir capsules worden oraal toegediend en dienen bij voorkeur met voedsel ingenomen te worden. De aanbevolen dosering van de ritonavircapsules is tweemaal daags 600 mg (zes capsules).

Gebruik bij kinderen: De veiligheid en werkzaamheid van ritonavir bij kinderen onder de 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Nier- en leverfunctiestoornissen: momenteel zijn er geen specifieke gegevens over deze patiëntenpopulaties en daarom kunnen er geen specifieke doseringen aanbevolen worden. Ritonavir wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en verwijderd. Norvir dient niet aan patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie gegeven te worden (zie paragraaf 4.3. contra-indicaties). 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.

4.3. Contra-indicaties

Norvir is gecontraïndiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor ritonavir of de hulpstoffen hiervan. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

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. Hoofdzakelijk op grond van literatuuronderzoek wordt verwacht dat ritonavir grote toenames in plasmaconcentraties veroorzaakt van de volgende geneesmiddelen: amiodaron, astemizol, bepridil, bupropion, cisapride, clozapine, encainide, flecaïnide, pethidine, pimozide, piroxicam, propafenon, propoxyfeen, kinidine en terfenadine. Van deze middelen is bekend dat ze de volgende stoornissen kunnen veroorzaken: ritmestoornissen, hematologische afwijkingen, insulten en andere potentieel ernstige bijwerkingen. Deze geneesmiddelen mogen niet tezamen met ritonavir worden toegediend. Ritonavir kan bovendien grote toenames veroorzaken van de volgende, in hoge mate gemetaboliseerde sedativa en hypnotica: alprazolam, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam en zolpidem. Door het vermogen van deze middelen extreme sedatie en ademhalingsdepressie te veroorzaken, mogen ze niet gelijktijdig met ritonavir worden toegediend.

Gelijktijdig gebruik van ritonavir en rifabutin is gecontraïndiceerd vanwege klinische gevolgen zoals uveïtis als gevolg van een veelvoudige toeneming van de rifabutin serumconcentraties.

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Er zijn geen gegevens betreffende de farmacokinetiek en veiligheid van ritonavir beschikbaar uit onderzoeken bij patiënten met een duidelijke lever- of nierfunctiestoornis. Ritonavir wordt voornamelijk

door de lever gemetaboliseerd en verwijderd. Daarom moet voorzichtigheid in acht genomen worden bij het toedienen van dit geneesmiddel aan patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie paragraaf 4.3. Contra-indicaties).

De veiligheid en effectiviteit van ritonavir bij kinderen onder de 12 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom mag ritonavir alleen gebruikt worden bij kinderen onder de 12 jaar als de potentiële voordelen duidelijk opwegen tegen de potentiële risico's.

Farmacokinetische gegevens bij de mens voor de combinatie van Norvir met andere antiretrovirale geneesmiddelen dan zidovudine en didanosine (ddI) zijn nog niet beschikbaar. Hoewel het klinisch gebruik van combinaties met zalcitabine (ddC) en stavudine (d4T) bij een relatief klein aantal patiënten geen ongewenste verschijnselen veroorzaakte, dient het gebruik van combinaties van Norvir met andere nucleoside-analogen nauwgezet te geschieden op basis van therapeutische en veiligheidsmonitoring.

Extra monitoring is aanbevolen wanneer diarree optreedt. Een veelvuldig voorkomen van diarree tijdens behandeling met ritonavir kan de absorptie en werkzaamheid van ritonavir of van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (ten gevolge van verminderde compliance) verminderen.

Voorlopige gegevens bij mens en dier tonen aan dat ritonavir, in combinatie met saquinavir, een grote toename veroorzaakt in de bloedspiegels van saquinavir. Aangezien voldoende veiligheidsgegevens ontbreken, dient ritonavir niet gelijktijdig met saquinavir of andere proteaseremmers te worden gegeven.

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zie ook CONTRA-INDICATIES (paragraaf 4.3.).

Ritonavir heeft een hoge affiniteit voor verscheidene isovormen van cytochroom P450 (CYP) met de volgende rangorde: CYP3A>CYP2D6>CYP2C9. Behalve de in de paragraaf CONTRA-INDICATIES genoemde geneesmiddelen worden de volgende geneesmiddelen of groepen geneesmiddelen zeker of naar verwachting gemetaboliseerd door dezelfde isozymen van cytochroom P₄₅₀: immunosuppressiva (bv. ciclosporine, tacrolimus), macrolide-antibiotica (bv. erytromycine), verschillende steroïden (bv. dexamethason, prednisolon), andere HIV-proteaseremmers, niet-sederende antihistaminica (bv. loratidine), calciumantagonisten, verschillende tricyclische antidepressiva (bv. desipramine, imipramine, amitriptyline, nortriptyline), andere antidepressiva (bv. fluoxetine, paroxetine, sertraline), neuroleptica (bv. haloperidol, risperidon, thioridazine), antischimmelmiddelen (bv. ketoconazol, itraconazol), morfinomimetica (bv. methadon, fentanyl), carbamazepine, warfarine en tolbutamide. Door de kans op aanzienlijke verhogingen van de serumspiegels van deze geneesmiddelen mogen ze niet gelijktijdig met ritonavir toegediend worden zonder dat de potentiële risico's en voordelen zorgvuldig zijn vastgesteld. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen met ritonavir.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens bekend over het gelijktijdig gebruik van morfine en ritonavir. Op basis van het metabolisme van morfine (glucuronidatie) kunnen lagere bloedspiegels van morfine worden verwacht.

Norvir verhoogt de AUC's (oppervlakte onder de kurve) van de volgende geneesmiddelen bij gelijktijdige toediening:

Claritromycine: vanwege het grote therapeutische venster van claritromycine is een dosisreductie niet nodig voor patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met verminderde nierfunctie dient de volgende dosisaanpassing te worden overwogen: bij een creatinine klaring (Cl_{CR}) van 30 tot 60 ml/min. dient de claritromycine dosering te worden verminderd met 50%, bij $Cl_{CR} < 30$ ml/min. dient de claritromycine dosering te worden verminderd met 75%. Doseringen van claritromycine > 1 g/dag dienen niet gelijktijdig met Norvir te worden gegeven

Desipramine: dosisvermindering van desipramine dient te worden overwogen bij patiënten die de combinatie gebruiken.

Rifabutin en zijn actieve metaboliet 25-O-deacetylriofabutin: het gelijktijdig toedienen met ritonavir resulteerde in veelvoudige vergroting van de AUC van rifabutin en zijn actieve metaboliet 25-O-deacetylriofabutin met klinische consequenties. Om deze reden is het gelijktijdig toedienen van ritonavir en rifabutin gecontraïndiceerd (zie paragraaf 4.3. contra-indicaties).

Norvir vermindert de AUC's van de volgende geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik:

Zidovudine (AZT) en ddI: zidovudine en ddI hebben weinig of geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Bij gebruik van ritonavir nam de gemiddelde AUC van zidovudine met ongeveer 25% af gedurende een studie van onvoldoende duur om steady state van ritonavir te bereiken. Bij gebruik van ritonavir nam de gemiddelde AUC van ddI met 13% af wanneer het met een tijdsverschil van 2,5 uur ten opzichte van ritonavir werd toegediend. Aanpassing van de dosis AZT of ddI tijdens het gelijktijdig toedienen van ritonavir is in het algemeen niet nodig. Farmacokinetische gegevens bij de mens voor combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen dan zidovudine en ddI zijn nog niet beschikbaar (zie ook 4.4 speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

Ethinylestradiol: omdat gelijktijdige toediening van ritonavir met een vaste combinatie oraal anticonceptivum resulteerde in een vermindering van de gemiddelde AUC van ethinylestradiol van 41%, dienen verhoging van de dosering van orale anticonceptiva met ethinylestradiol of het gebruik van andere anticonceptiemethodes overwogen te worden.

Theofylline: Een verhoging van de dosis theofylline kan nodig zijn omdat het gelijktijdig toedienen van en theofylline resulteerde in een verkleining van de AUC van theofylline met 45%.

Vaste combinaties van sulfamethoxazol/trimethoprimhogere: Het gelijktijdig toedienen van ritonavir en sulfamethoxazol/trimethoprim resulteerde in een verkleining met 20% van de sulfamethoxazol-AUC en een toename met 20% van de AUC van trimethoprim. Verandering

van de dosis sulfamethoxazol/trimethoprim tijdens het gelijktijdig toedienen van ritonavir is niet nodig.

Omdat ritonavir sterk aan eiwitten gebonden wordt, dient rekening te worden gehouden met mogelijk verhoogde therapeutische en toxische effecten als gevolg van verplaatsing uit eiwitbinding van gelijktijdig gegeven geneesmiddelen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Er zijn bij ratten en konijnen geen misvormingen waargenomen die verband houden met de behandeling met ritonavir. Bij ratten waargenomen toxische effecten op de ontwikkeling (embryosterfte, verminderd

gewicht van de foetussen, vertraagde beenvorming en viscerale veranderingen, vertraagde testikelindaling (inbegrepen) 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. Er is echter geen onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Dit geneesmiddel mag alleen gebruikt worden bij zwangerschap als de mogelijke voordelen duidelijk opwegen tegen de potentiële risico's.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uitscheiding in de melk werd niet gemeten in dierexperimenteel onderzoek. Een studie bij ratten toonde echter enkele ongunstige effecten op de ontwikkeling van de nakomelingen tijdens het zogen aan, die kunnen wijzen op de uitscheiding van ritonavir in de melk bij deze diersoort. Vrouwen die met HIV geïnfecteerd zijn, dienen onder geen beding borstvoeding te geven aan hun kinderen om transmissie van HIV te voorkomen.

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

Norvir werd niet specifiek getest op mogelijke invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Omdat slaperigheid en duizeligheid bekende ongewenste effecten zijn, dient hiermee rekening te worden gehouden bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies (fase II/III) zijn de volgende bijwerkingen, die een mogelijk, waarschijnlijk of onbekend verband houden met ritonavir, waargenomen bij 2% van de 1033 patiënten:

Maag/darm: misselijkheid (47,5%), diarree (44,9%), braken (23,6%), buikpijn (11,6%), smaakstoornissen (11,4%); dyspepsie, anorexie en lokale keelirritatie komen vaak voor; flatulentie, een droge mond, oprispingen en mondzweren komen soms voor.

Zenuwstelsel: circumorale paresthesie (26,6%), perifere paresthesie (15,4%); duizeligheid, paresthesie, hyperesthesie en slaperigheid komen vaak voor; slapeloosheid en angsten komen soms voor.

Huid: exantheem komt vaak voor; jeuk en transpiratie komen soms voor.

Luchtwegen: faryngitis en meer hoesten komen soms voor.

Hart/ vaatstelsel: vasodilatatie komt vaak voor.

Overige: asthenie (22,3%), hoofdpijn (15,5%); koorts, pijn, hyperlipemie, myalgie, gewichtsverlies, vermindering van de vrije en totale thyroxine (T₄) komen soms voor.

Misselijkheid, diarree, braken, asthenie, smaakstoornissen, circumorale en perifere paresthesie, en vasodilatatie zijn het meest frequent waargenomen en worden in direct verband gebracht met het gebruik van ritonavir.

Klinische chemie

Hoge gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) (12%), vaak hoge creatine fosfokinase (CPK), hoge triglyceriden en hoge alanine transaminase (SGPT); soms hoge aspartaat transaminase (SGLT), hoge amylase, hoog urinezuur, laag kalium, hoge glucose, laag totaal calcium, hoog magnesium, hoge totale bilirubine en hoge alkalische fosfatase.

Hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie en hyperuricemie worden duidelijk in verband gebracht met het gebruik van ritonavir.

Hematologie:

Gering aantal witte bloedcellen (WBC) (16%); soms lage hemoglobine, weinig neutrofielen, veel eosinofielen, groot aantal witte bloedcellen, veel neutrofielen, lange protrombinetijd.

4.9 Overdosering

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.

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

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering van ritonavir. De behandeling van een overdosering van ritonavir moet bestaan in algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren 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 geactiveerde kool deel kunnen uitmaken van de behandeling van een overdosering. Doordat 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 produkt voor systemisch gebruik. ATC code: JO5A X

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-polyproteïnevoorloper 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.

In vitro gegevens wijzen uit dat ritonavir werkzaam is tegen alle HIV-stammen die in verschillende getransformeerde en primaire menselijke cellijnen onderzocht zijn. De geneesmiddelconcentraties die *in vitro* 50% en 90% van de virusreproductie remmen, zijn respectievelijk ongeveer 0,02 µM en 0,11 µM. Soortgelijke sterkten werden gevonden bij zowel voor AZT gevoelige als tegen AZT resistente HIV-stammen. Onderzoek waarbij de directe toxiciteit van ritonavir voor de cel werd gemeten bij verschillende cellijnen, wees niet op een directe toxiciteit bij concentraties tot 25 µM, wat resulteerde in een therapeutische index *in vitro* van ten minste 1000.

Resistentie

Tegen ritonavir resistente isolaten van HIV-1 zijn *in vitro* geselecteerd. De resistente isolaten vertoonden een verminderde gevoeligheid voor ritonavir. Analyse van het genotype wees uit dat de primaire oorzaak van de resistentie te vinden is in de specifieke aminozuursubstituties in de HIV-1-protease bij codon 82 en 84.

De gevoeligheid van klinische isolaten voor ritonavir is in gecontroleerde klinische studies nagegaan. Bij sommige patiënten die ritonavir als monotherapie ontvingen, ontstonden HIV-stammen met een verminderde gevoeligheid voor het geneesmiddel. Seriële analyse van het genotype en het fenotype gaf aan dat de gevoeligheid voor ritonavir regelmatig en stapsgewijs afnam. Initiële mutaties van het 'wildtype' valine, meestal tot alanine of fenylalanine (V82A/F), vonden plaats op positie 82. Virale stammen zonder een verandering op codon 82 die in vivo geïsoleerd waren, vertoonden geen verminderde gevoeligheid voor ritonavir.

Kruisresistentie tegen andere antiretrovirale middelen

Opeenvolgende HIV-isolaten van zes patiënten gedurende hun behandeling met ritonavir toonden een gereduceerde gevoeligheid aan voor ritonavir in vitro, maar wezen niet op een overeenstemmende gereduceerde gevoeligheid aan voor saquinavir in vitro bij een vergelijking van bij elkaar horende isolaten van primaire cellijnen. Isolaten van twee van deze patiënten echter, vertoonden een gereduceerde gevoeligheid voor indinavir (8-voudig). Kruisresistentie tussen ritonavir en reverse transcriptase remmers is onwaarschijnlijk omdat hier andere enzymen bij betrokken zijn. Een ZDV-resistent HIV-isolaat behield in vitro de hele gevoeligheid voor ritonavir.

Klinische farmacodynamische gegevensDe 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 geïnfekteerde patiënten betrokken waren. De volgende onderzoeken zijn het meest van belang.

Uit een vergelijkend onderzoek met ritonavir als toegevoegde therapie bij met HIV-1 geïnfekteerde patiënten die eerder intensief met nucleoside analogen zijn behandeld en een primaire CD4-celtelling < 100 cellen/l hadden, bleek een afname van de sterfte en de AIDS definierende events. De gemiddelde verandering ten opzichte van de primaire cellijn gezien over 16 weken voor HIV RNA-waarden was $-0,79 \log_{10}$ (maximale gemiddelde afname: $1,29 \log_{10}$) in de ritonavir-groep, 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 bij patiënten die in mindere mate geïnfecteerd waren met HIV-1 (met een CD4 van 200-500 cellen/l) en 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 virale belasting in bloedplasma en een verhoogde CD4-telling. De werkzaamheid bij een monotherapie met ritonavir bleek onverwacht minstens zo groot te zijn als bij de combinatie-therapie, waarvoor nog geen bevredigende verklaring gevonden is. De gemiddelde verandering van de primaire cellijn gezien over 16 weken voor de HIV RNA-waarden was $-1,03 \log_{10}$ in de ritonavir-groep, tegenover $-0,80 \log_{10}$ bij de ritonavir/zidovudine-groep en $-0,42 \log_{10}$ bij de zidovudine-groep. Klinische eindpunt-gegevens uit dit onderzoek zijn nog niet beschikbaar. Gebruik van een monotherapie met ritonavir kan niet worden aanbevolen vanwege het mogelijk ontstaan van resistentie.

Gedurende een open onderzoek bij 32 antiretrovirale naïeve patiënten die geïnfecteerd waren met HIV-1, resulteerde de combinatie van ritonavir met zidovudine en zalcitabine in een afname van de virale belasting (gemiddelde afname per week 20 van $-1,76 \log_{10}$).

Onderzoeken naar een optimale combinatie en de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn bij gebruik van ritonavir zijn nog steeds gaande.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er bestaat geen parenterale formulering van ritonavir. Daarom zijn de mate van absorptie en de absolute biologische beschikbaarheid niet vastgesteld. De farmacokinetische eigenschappen 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 dalconcentraties van ritonavir lieten na verloop van tijd een afname zien, mogelijk door enzyminductie, maar zij bleken zich na twee weken te stabiliseren. In steady state na dosering met tweemaal daags 600 mg, zijn maximale concentraties (C_{max}) en dalconcentraties (C_{dal}) van respectievelijk 11,2 ± 3,6 en 3,7 ± 2,6 µg/ml waargenomen. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ritonavir was ongeveer 3 tot 5 uur. De schijnbare klaring in steady state bij patiënten, behandeld met tweemaal daags 600 mg, bedroeg gemiddeld $8,8 \pm 3,2$ l/uur. De klaring door de nieren was gemiddeld minder dan 0,1 l/uur en bleef relatief constant ongeacht de dosering. De tijd waarin de maximale concentratie (T_{max}) bereikt werd, bleef bij een toenemende dosis constant op ongeveer 4 uur.

De farmacokinetische eigenschappen van ritonavir zijn afhankelijk van de dosis; meer dan evenredige toenames van de AUC en C_{max} zijn waargenomen bij toenemende doseringen. Bij inname met voedsel wordt ritonavir beter opgenomen dan bij inname op de nuchtere maag.

Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen in AUC of C_{max} geconstateerd tussen mannen en vrouwen. De farmacokinetische parameters voor ritonavir vertoonden geen statistisch significante samenhang met lichaamsgewicht en vetvrije massa.

Het virtuele verdelingsvolume (V_B/F) van ritonavir is ongeveer 20-40 liter na één enkele dosis van 600 mg. De eiwitbinding van ritonavir in menselijk plasma is vastgesteld op ongeveer 98-99%. Ritonavir bindt zich zowel aan menselijke zure alfa₁-glycoproteïne (AAG) als aan humaan serumalbumine (HSA) met een vergelijkbare affiniteit. De plasma-eiwitbinding was constant over de concentratiereeks van 0,1-100 mg/ml.

Onderzoek met met ¹⁴C-gemerkt ritonavir naar weefselverdeling bij ratten toonde aan dat de lever, de bijnieren, de pancreas, de nieren en de schildklier de hoogste geneesmiddelconcentraties 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.

Ritonavir blijkt door het cytochroom P450-systeem in de lever uitgebreid gemetaboliseerd te worden, hoofdzakelijk door het CYP 3A4-isozym en in mindere mate door CYP 2D6. Onderzoek bij dieren en laboratoriumproeven 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 gelijk is aan die van de moederverbinding. De AUC van de M-2-metaboliet was echter ongeveer 3% van de AUC van ritonavir.

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 faeces, waarvan, hoogstwaarschijnlijk, een gedeelte niet-opgenomen ritonavir is. In deze studies bleek de uitscheiding via de nieren niet de belangrijkste weg te zijn. Dit kwam overeen met de waarnemingen bij dierproeven.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoek met herhaalde doseringen bij dieren hebben geleid tot de identificatie van de belangrijkste doelorganen, zoals de lever, de retina, de schildklier en de nieren. De leverafwijkingen betroffen hepatocellulaire, biliare en fagocytaire elementen en gingen gepaard met een stijging van de

leverenzymen. Hyperplasie van het pigmentepitheel van de retina (RPE) en retinadegeneratie zijn waargenomen in alle knaagdierstudies die zijn uitgevoerd met ritonavir, maar niet bij honden. Er zijn ultrastructureel aanwijzingen dat deze retina-afwijkingen een gevolg kunnen zijn van fosfolipidose. Klinisch onderzoek leverde echter geen aanwijzingen op dat de oogafwijkingen bij mensen veroorzaakt worden door het geneesmiddel. Alle schildklierafwijkingen waren na het staken van de toediening van het geneesmiddel 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.

Lange-termijn onderzoeken naar kankerverwekkende eigenschappen van ritonavir bij dieren zijn nog niet afgesloten. Echter, 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Norvir gelatine capsules bevatten: verzadigde gepolyglycolyseerde glyceriden, ethanol, polyoxyl 35-ricinusolie, propyleenglycol, triglyceriden met middelmatig lange keten, polysorbaat 80 en watervrij citroenzuur. Beide helften van de capsule worden aan elkaar gekleefd met: gelatine en polysorbaat 80. Voor de bedrukking worden gebruikt: schellak, brilliant blauw en titaniumdioxide.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn er geen bekend.

6.3. Houdbaarheid

12 maanden onder de aanbevolen bewaaromstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Norvir capsules moeten te allen tijde gekoeld bewaard worden bij een temperatuur van 2 - 8 °C.

Vermijd blootstelling aan bevriezing en overmatige hitte.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Norvir capsules worden geleverd in barnsteenkleurige flacons van hard polyethyleen (HDPE) met 84 capsules. Elke handelsverpakking bevat 4 flacons met capsules (336 capsules).

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbot Laboratories Limited
Queensborough
Kent ME 5EL

Engeland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

FABRICAGEVERGUNNING EN VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

A. HOUDER VAN DE FABRICAGEVERGUNNING

Fabrikanten van de werkzame stof:

- Abbott Laboratories, 1401 Sheridan Road, North Chicago, Illinois 60064-4000, VS
- Ajinomoto, 1730 Hinago-cho Yokkaichi, Mie Prefecture 510, Japan
- Finorga, Route de Givors, 38670 Chasse-sur-Rhône, Frankrijk
- Archimica S.p.A., Vaile Europa 5, 21040 Origgio (Varese), Italië
- Abbott Laboratories Ltd., Queensborough, Kent ME11 5EL, Groot-Brittannië
- Abbott S.p.A., 104010 Campoverde di Aprilia (Latina), Italië.

Fabrikant van het geneesmiddel als eindprodukt voor de capsules:

- Abbott Laboratories, 1401 Sheridan Road, North Chicago, Illinois 60064-4000, VS

Fabrikanten die verantwoordelijk zijn voor de invoer en het vrijgeven van charges van het geneesmiddel als eindprodukt voor de capsules binnen de Europese Economische Ruimte:

- Abbott Laboratories Ltd., Queensborough, Kent ME11 5EL, Groot-Brittannië
Fabricagevergunning op 11 januari 1994 afgegeven door Department of Health, Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Groot-Brittannië.
- Abbott Laboratories S.A., c/Josefa Valcárcel 48, 28027 Madrid, Spanje
Fabricagevergunning op 25 maart 1994 afgegeven door Direccion General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo, Paseo del Prado 18-20, E-28071 Madrid, Spanje.

Fabrikant van het geneesmiddel als eindprodukt voor de oplossing voor oraal gebruik en plaats waar de charges worden vrijgegeven:

- Abbott Laboratories Ltd., Queensborough, Kent ME11 5EL, Groot-Brittannië
Fabricagevergunning op 11 januari 1994 afgegeven door Department of Health, Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Groot-Brittannië.

B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK

Op niet verlengbaar beperkt medisch recept verkrijgbaar geneesmiddel.

C. BIJZONDERE VERPLICHTINGEN VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De aanvrager heeft na te zijn geraadpleegd (brief van 22 mei 1996) toegezegd het EMEA binnen de daarvoor aangegeven termijn de informatie te verstrekken waar door het EMEA om is gevraagd.

Op basis van de toegezegde gegevens over de onder punt 1 vermelde klinische aspecten zal overeenkomstig deel 4G van de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG een herbeoordeling van het baten/risicoprofiel van het geneesmiddel worden uitgevoerd.

1. Herbeoordeling

1. De aanvrager zal uiterlijk op 1 september 1996 het eindverslag over protocol M94-247 en uiterlijk op 1 maart 1997 het eindverslag over M94-245 bij het EMEA indienen.

Het paradoxale resultaat van protocol M94-245 zal opnieuw worden geanalyseerd en tot in de details worden opgehelderd op basis van de gegevens over biologische markers en klinische parameters op lange termijn in het gevraagde eindverslag.

Tegelijk met het gevraagde eindverslag over protocol M94-247 zal de aanvrager een "analyse van het slechtst denkbare scenario" verstrekken (niet voor follow-up beschikbare patiënten, uitvallers en sterfgevallen tijdens de eerste maand van het onderzoek). In dit eindverslag zal de analyse van de voorspellende waarde van veranderingen in biologische markers (virale belasting, CD4-telling) voor AIDS-bepalende gebeurtenissen of sterfgevallen worden opgenomen.

Tegelijk met de eindverslagen zullen de resultaten van de centrale proeven inzake de oculaire en immunologische veiligheid op lange termijn worden verstrekt. Daarnaast zal de bewaking van de oculaire en immunologische veiligheid in alle protocollen van geplande klinische onderzoeken van enige omvang worden opgenomen.

2. De aanvrager zal uiterlijk op 1 september 1996 bij het EMEA een gedetailleerd programma indienen voor een uitgebreid onderzoek naar antiretrovirale combinatietherapie met gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn. Daarnaast zal het ontstaan van ritonavir-resistente HIV-stammen worden onderzocht en gekarakteriseerd.

2. Overige verplichtingen

a. Chemische, farmaceutische en biologische aspecten

Wanneer de resultaten van de onderzoeken naar de stabiliteit op lange termijn beschikbaar zijn, zullen de (afzonderlijke en totale) grenswaarden voor de verschillende afbraakproducten opnieuw worden beoordeeld (30 september 1998).

Oplossing voor oraal gebruik

1. De aanvrager zal uiterlijk op 31 juli 1996 opmerkingen over de aard van de procedures voor herbewerking indienen.
2. De chemische naam van ritonavir zal worden opgehelderd en er zal worden aangetoond dat deze in overeenstemming met de internationale conventies is. Indien dit niet zo is, zal de naam uiterlijk op 31 juli 1996 worden herzien.
3. Uiterlijk op 31 december 1996 zullen charge-analyses van de fabricagelocaties van Abbott in het VK en Italië worden ingediend met resultaten van het uiteindelijke syntheseproces.
4. Uiterlijk op 31 juli 1996 zal een analysecertificaat voor alle gebruikte excipiënten worden ingediend.
5. Een beschrijving van de algemene kwalitatieve samenstelling met vermelding van de belangrijkste bestanddelen van Flavor Creamy Caramel (WL-23.669) en een adequaat procédé voor kwalitatieve analyse zal uiterlijk op 31 juli 1996 worden ingediend.
6. Aanvullende stabiliteitsgegevens zullen uiterlijk op 31 juli 1996 worden ingediend.
7. Stabiliteitsgegevens over productiecharges zullen geregeld en ten minste om de zes maanden worden ingediend.

Capsules

1. Uiterlijk op 31 juli 1996 zal worden bezien of een gehaltebepaling bij de specificatie van afgifte en houdbaarheidstermijn nodig is, indien excipiënten als polysorbaat 80, triglyceriden met een middellange keten en verzadigde polyglycol-glyceriden de biologische beschikbaarheid beïnvloeden.
2. Uiterlijk op 31 juli 1996 zal een analysecertificaat voor alle gebruikte excipiënten worden ingediend.

3. Uiterlijk op 31 juli 1996 zal de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen van de omhulling van de capsule worden meegedeeld.
4. Verzadigde polyglycol-glyceriden: uiterlijk op 31 juli 1996 zal een monografie met een beschrijving van de kwaliteitskenmerken van het gekozen materiaal Gelucire 50/13 (specificaties en controlemethoden) worden ingediend.
5. Uiterlijk op 31 juli 1996 zal het onderscheidend vermogen van de oplossingsproef, gecombineerd met de grote spreiding die bij de charge-analyses in de resultaten voor deze parameter is geconstateerd, worden besproken.
6. Uiterlijk op 31 juli 1996 zal een bespreking worden ingediend van de zeer uiteenlopende resultaten van de oplossingsproef bij de verschillende capsulecharges, met name een bespreking van charge 08-216-AR-03 die niet aan de specificatie voldoet (>75% afgifte na 90 minuten).
7. Uiterlijk op 31 juli 1996 zal een "sleutel" voor kruiselingse verwijzing voor aanhangsel 3 van formaat 18 van de tabellen voor verslagen van deskundigen worden ingediend.
8. Aanvullende stabiliteitsgegevens zullen uiterlijk op 31 juli 1996 worden ingediend.
9. Stabiliteitsgegevens over productiecharges zullen geregeld en ten minste om de zes maanden worden ingediend.

b. Toxicologische en farmacologische aspecten

1. De vergelijking van de blootstelling bij verschillende soorten moet in het licht van de waargenomen soortafhankelijke verschillen in de binding aan plasma-eiwitten opnieuw worden gezien. De waarden voor C_{\max} en AUC bij de diersoorten die voor het toxiciteitsonderzoek zijn gebruikt, moeten worden gecorrigeerd voor het percentage ongebonden ritonavir en worden vergeleken met de waarden die bij met ritonavir behandelde patiënten zijn gevonden. Deze verslagen zullen uiterlijk op 1 december 1996 worden ingediend.
2. Het volledige verslag van het onderzoek naar toxiciteit bij de hond gedurende 12 maanden zal uiterlijk op 1 oktober 1996 worden ingediend.
3. Het volledige verslag van het onderzoek naar carcinogene werking zal uiterlijk op 1 december 1998 worden ingediend.

c. Klinische aspecten

In het programma voor klinische trials zal deugdelijk gecontroleerd onderzoek worden opgenomen dat relevant is voor de gespecificeerde doelstellingen.

1. De aanvrager zal uiterlijk op 1 december 1996 een volledig programma met pediatrie klinische trials van fase I tot III bij het EMEA indienen.
2. De aanvrager zal uiterlijk op 1 juni 1997 de resultaten indienen van een onderzoek waarin de farmacokinetiek van ritonavir bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie wordt vergeleken met die bij patiënten met een normale leverfunctie om op die manier gegevens te verkrijgen die nauwkeuriger aanbevelingen voor de dosering voor deze groep patiënten mogelijk maken.

3. De aanvrager zal uiterlijk op 1 juni 1997 bij het EMEA de resultaten indienen van speciale gerichte interactieproeven (cross-over proeven voor de stationaire periode van ritonavir) voor geneesmiddelen die vaak tegelijkertijd bij met HIV besmette patiënten worden gebruikt (bijv. ketoconazol, itraconazol, morfinomimetica en benzodiazepines) of worden gebruikt om de bijwerkingen van de behandeling met ritonavir te beperken.
4. De resultaten van een cross-over bioequivalentieproef waarin de in de handel gebrachte halfvaste capsules (formulering L) en waterige oplossing (formulering K5) worden vergeleken, zullen uiterlijk op 1 juni 1997 bij het EMEA worden ingediend.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

NORVIR ORALE OPLOSSING [TEKST VOOR BUITENVERPAKKING]

Norvir

Ritonavir orale oplossing 80 mg/ml

Bevat: 450 ml (5flacons van elk 90 ml)

Elke 7,5 ml (gegradueerd maatbekertje bijgevoegd) bevat 600 mg ritonavir

Bevat alcohol (43volumeprocent), polyoxyl 35-ricinusolie, propyleenglycol, natriumsaccharine.

Voor oraal gebruik

Zie bijsluiter voor nadere informatie.

In de koelkast bewaren (2 °-8 °C) tot aflevering aan de patient.

De patient hoeft het produkt niet koel te bewaren indien bewaard binnen de 30 dagen en bewaard onder de 30°C.

Niet blootstellen aan te grote hitte. Goed gesloten bewaren.

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

Kindveilige dop

Lotnummer:

Uiterste gebruiksdatum:

Vergunning nummer:

Vergunninghouder: Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME 11 5EL
Groot-Brittannië

NORVIR ORALE OPLOSSING [TEKST VOOR ETIKET]

Norvir

Ritonavir orale oplossing 80 mg/ml
90 ml
Elke 7,5 ml (gegradueerd maatbekertje bijgevoegd) bevat 600 mg ritonavir

Bevat alcohol (43volumeprocent), polyoxyl 35-ricinusolie, propyleenglycol, natriumsaccharine.

Voor oraal gebruik

Zie bijsluiter voor nadere informatie.

In de koelkast bewaren (2 °-8 °C) tot aflevering aan de patient.
De patient hoeft het produkt niet koel te bewaren indien bewaard binnen de 30 dagen en bewaard onder de 30°C.
Niet blootstellen aan te grote hitte. Goed gesloten bewaren.

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

Kindveilige dop

Lotnummer:

Uiterste gebruiksdatum:

Vergunning nummer:

Vergunninghouder: Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME 11 5EL
Groot-Brittannië

NORVIR CAPSULES [TEKST VOOR BUITENVERPAKKING]

Norvir
Ritonavir capsules 100 mg
bevat: 336capsules (4 flacons van 84 capsules elk)
Elke capsule bevat 100 mg ritonavir.

Bevat: polyoxyl 35-ricinusolie, propyleenglycol

Voor oraal gebruik

Zie bijsluiter voor nadere informatie.

In de koelkast bewaren (2-8 °C).
Niet blootstellen aan overmatige hitte.

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

Kindveilige dop

Lotnummer:

Uiterste gebruiksdatum:

Vergunning nummer:

Vergunninghouder: Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME 11 5EL
Groot-Brittannië

NORVIR CAPSULES [TEKST VOOR ETIKET]

Norvir

Ritonavir capsules 100 mg

Bevat: 84 capsules

Elke capsule bevat 100 mg ritonavir

Bevat: polyoxyl 35-ricinusolie, propyleenglycol

Voor oraal gebruik

Zie bijsluiter voor nadere informatie.

In de koelkast bewaren (2-8 °C).

Niet blootstellen aan overmatige hitte.

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

Kindveilige dop

Lotnummer:

Uiterste gebruiksdatum:

Vergunning nummer:

Vergunninghouder: Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME 11 5EL
Groot-Brittannië

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

NORVIR (ritonavir) orale oplossing 80mg/ml

WELK GENEESMIDDEL HEEFT U VOORGESCHREVEN GEKREGEN? (Naam van het geneesmiddel en samenstelling)

NORVIR (ritonavir) orale oplossing bevat 80 mg/ml ritonavir opgelost in alcohol, water, polyoxyl 35-ricinusolie en propyleenglycol. Andere bestanddelen zijn natriumsaccharine, watervrij citroenzuur, pepermuntolie, karamelsmaakstof en kleurstof E 110.

IN WELKE VORM WORDT NORVIR AFGELEVERD?(Farmaceutische vorm)

NORVIR orale oplossing wordt geleverd in een barnsteenkleurige flacon (meervoudige dosis) van 90 ml. Een verpakking bevat 5 flacons van 90 ml. Elke ml NORVIR bevat 80 mg ritonavir.

Norvir is tevens verkrijgbaar als capsule met 100 mg ritonavir.

WAT IS NORVIR? (Farmacotherapeutische groep)

NORVIR is een remmer van het humaan immuundeficiëntievirus (HIV)-protease-enzym. Het helpt HIV-infecties onder controle te houden door het remmen of verstoren van het protease-enzym dat HIV nodig heeft om nieuwe cellen te infecteren.

BIJ WIE KAN IK TERECHT ALS IK VRAGEN HEB OVER NORVIR?

Als u vragen hebt over NORVIR, kunt u die stellen aan uw arts of apotheker of neem contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger die wordt genoemd aan het eind van de bijsluiter. Bespreek al uw vragen over uw gezondheid met uw arts.

VOOR WIE IS NORVIR BEDOELD? (Therapeutische indicaties)

Uw arts heeft u NORVIR voorgeschreven om u te helpen uw HIV infectie onder controle te houden. NORVIR doet dit door de verspreiding van de infectie in uw lichaam te vertragen.

Volledige informatie over de klinische effecten van ritonavir zijn nog niet beschikbaar maar verdere studies zijn aan de gang.

NORVIR kan in combinatie met andere anti-HIV-geneesmiddelen gegeven worden. Er is weinig informatie beschikbaar betreffende het gebruik van Norvir in combinatie met andere geneesmiddelen. Uw arts beslist welke geneesmiddelen voor u het beste zijn.

WANNEER MAG NORVIR NIET WORDEN GEBRUIKT? (Contra-indicaties)

Mensen die allergisch zijn voor NORVIR of voor een van de bestanddelen ervan mogen NORVIR niet gebruiken.

Zwangere vrouwen of zogende moeders mogen NORVIR niet gebruiken tenzij het specifiek door hun arts is voorgeschreven. U moet onmiddellijk uw arts waarschuwen als u zwanger bent, misschien zwanger bent of als u een baby zoogt. Vrouwen die met HIV geïnfecteerd zijn, mogen hun kinderen onder geen beding borstvoeding geven, om overdracht van HIV te voorkomen.

Kinderen onder de 12 jaar mogen NORVIR niet gebruiken tenzij uitdrukkelijk door de arts voorgeschreven.

Personen met ernstige leverziekten mogen NORVIR niet gebruiken.

Als u NORVIR gebruikt, mag u **geen** astemizol of terfenadine gebruiken. Dit zijn geneesmiddelen die veel gebruikt worden bij het behandelen van allergische verschijnselen en mogelijk zijn ze zonder recept verkrijgbaar.

Als u NORVIR gebruikt, mag u de volgende geneesmiddelen **niet** gebruiken: alprazolam, amiodaron, bepridil, bupropion, cisapride, clorazepaat, clozapine, diazepam, encaïnide, estazolam, flecaïnide, flurazepam, pethidine, midazolam, pimozide, piroxicam, propafenon, propoxyfeen, kinidine, rifabutin, triazolam en zolpidem.

Norvir kan een wisselwerking aangaan met bepaalde andere geneesmiddelen met mogelijke klinische gevolgen. Het gebruik van de volgende geneesmiddelen tezamen met Norvir dient uitsluitend te gebeuren op medisch advies: onderdrukkers van het immuunsysteem (bv. cyclosporine, tacrolimus), macrolide-antibiotica (bv. erytromycine, claritromycine), verschillende steroïden (bv. dexamethason, prednisolon, ethinylestradiol), andere HIV-proteaseremmers, niet-slaapverwekkende antihistaminica (bv. loratidine), calciumantagonisten, verscheidene tricyclische antidepressiva (bv. desipramine, imipramine, amitriptylline, nortriptylline), andere antidepressiva (bv. fluoxetine, paroxetine, sertraline), neuroleptica (bv. haloperidol, risperidon, thioridazine), antischimmelmiddelen (bv. ketoconazol, itraconazol), , verdovende pijnstillers (bv. methadon, fentanyl), carbamazepine, warfarine, tolbutamide, theofylline.

U dient uw arts in te lichten over **alle** geneesmiddelen die u momenteel neemt, ook die zonder recept.

WANNEER MOET U BIJZONDER VOORZICHTIG ZIJN BIJ HET GEBRUIK VAN NORVIR? (Bijzondere voorzorgen bij gebruik)

Zelfs als u zich beter voelt, kunt u de behandeling met NORVIR enkel na overleg met uw arts stopzetten.

Het is niet aangetoond dat NORVIR het risico van de overdracht van HIV op anderen door seksueel contact of bloedtransfusie verlaagt. U dient geschikte voorzorgsmaatregelen te treffen.

Mensen met leverziekten die NORVIR nemen, kunnen aanvullend onderzoek nodig hebben. Uw arts beslist of dit voor u nodig is.

De aanbevolen wijze van gebruik van NORVIR geeft u de beste kans om de ontwikkeling van resistentie tegen dit geneesmiddel te vertragen.

Koop geen geneesmiddel-zonder-recept zonder uw arts te raadplegen. Meld elke arts die voor u geneesmiddel voorschrijft dat u NORVIR gebruikt.

NORVIR orale oplossing bevat alcohol. Zolang u NORVIR orale oplossing neemt, mag u geen geneesmiddel gebruiken die met alcohol reageren, zoals disulfiram.

Er zijn geen onderzoeken verricht met NORVIR die specifiek gericht waren op mogelijke bijwerkingen met het oog op het besturen van een wagen of het bedienen van machines. Aangezien slaperigheid en duizeligheid bekende ongewenste bijwerkingen zijn, kan NORVIR het vermogen om potentieel riskante taken te ondernemen, zoals het besturen van een wagen of het bedienen van zware machines, verstoren. De orale oplossing van NORVIR bevat 43% alcohol.

HOE MOET NORVIR WORDEN INGENOMEN? (Dosering en wijze van toediening)

NORVIR moet precies volgens het voorschrift van de arts ingenomen worden. Meestal zult u het tweemaal daags via de mond in moeten nemen. Uw volledige dosis zal zijn: 's ochtends 7,5 ml en 12 uur later nog eens 7,5 ml.

Neem NORVIR bij voorkeur in met voedsel.

Zoals alle anti-HIV-geneesmiddelen, moet NORVIR dagelijks ingenomen worden om te helpen uw HIV-infectie onder controle te houden, ongeacht hoeveel beter u zich voelt. Als u door bijwerkingen NORVIR niet meer volgens voorschrift kunt innemen, meld dit dan onmiddellijk aan uw arts.

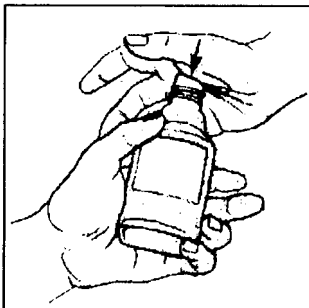
Wanneer u een dosis vergeet, neem deze dan nog zo spoedig mogelijk. Hoewel, indien een dosis werd overgeslagen, verdubbel de volgende dosis dan niet.

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

NORVIR orale oplossing heeft een lang aanhoudende nasmaak. U kunt ze apart innemen of gemengd met chocolademelk om de smaak te verbeteren. NORVIR orale oplossing is getest met chocolademelk om zeker te zijn dat u de juiste hoeveelheid krijgt als de twee vloeistoffen gemengd worden. Meng slechts één dosis tegelijk en neem de hele dosis meteen in. Meng NORVIR **niet** met iets anders zonder eerst met uw arts of apotheker te overleggen. U mag NORVIR **niet** met water mengen. Het eten van hartig voedsel of drinken voor of na het innemen van NORVIR orale oplossing kan helpen de nasmaak uit uw mond te verwijderen.

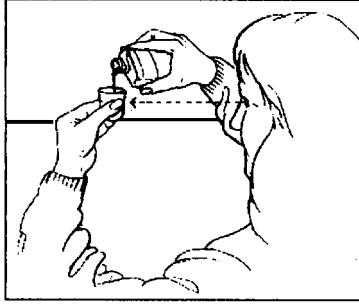
HOE MEET IK DE JUISTE DOSIS VAN DE OPLOSSING?

Open de kindveilige dop door die met uw handpalm naar beneden te drukken en tegen de wijzers van de klok in te draaien, ofwel in de richting van de pijl. Als u problemen hebt met het openen van de flacon, meld dit dan aan uw apotheker.



De meegeleverde maatbeker is zo ontworpen dat u de juiste dosis van de NORVIR orale oplossing inneemt. Dit bekertje, dat aan de schroefdop van de fles vastzit, is de **enige** beker die u mag gebruiken om uw dosis af te meten.

Plaats de maatbeker op een vlak oppervlak op ooghoogte. Vul het bekertje met NORVIR orale oplossing tot aan de maatstreep voor uw dosis. Vul het niet tot een andere maatstreep. Vermijd overvulling van het bekertje.



HEB IK DE JUISTE DOSIS GENOMEN?

Het is niet erg als er wat NORVIR orale oplossing in de maatbeker is achtergebleven nadat u uw dosis hebt ingenomen. Dat is normaal. U moet echter wel altijd deze speciale beker gebruiken om uw NORVIR orale oplossing in te nemen om er zeker van te zijn dat u de juiste hoeveelheid binnenkrijgt.

Was de maatbeker zo snel mogelijk om met zeep en warm water. Als u geen water en zeep bij de hand hebt, veeg dan de binnenkant van de beker af met een schoon droog keukenpapier of doekje en was de beker later met zeep en warm water. Als NORVIR in de maatbeker opdroogt wordt het wit, waardoor u de maatstreepjes voor de volgende dosis moeilijk kunt zien. De in het bekertje achterblijvende oranje vloeistof wordt bij aanraking met water ook wit.

De maatbeker mag niet in de vaatwasmachine gewassen worden.

WAT DOE IK ALS IK TEVEEL INNEEM? (Overdosering)

Als u beseft dat u teveel NORVIR hebt ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Als u uw arts niet kunt bereiken, ga dan onmiddellijk naar de eerste-hulpafdeling in het ziekenhuis.

WAT ZIJN DE EVENTUELE BIJWERKINGEN VAN NORVIR? (Bijwerkingen)

Er zijn bijwerkingen geconstateerd tijdens behandeling met NORVIR. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagklachten, overgeven, diarree, een tintelend gevoel of gevoelloosheid in de handen, voeten of om de lippen en de mond, slapt/ vermoeidheid en/of een vieze smaak in de mond.

Geef elk probleem onmiddellijk door aan uw arts.

Bij patiënten met hemofilie type A en B is melding gemaakt van een toename van bloedingen tijdens een behandeling met dit produkt of met een andere protease remmer. Als dit bij u gebeurt, dient u onmiddellijk uw dokter te raadplegen.

HOELANG KAN IK EEN FLACON NORVIR BEWAREN? (Houdbaarheid)

Een flacon NORVIR blijft 30 dagen goed nadat deze is geopend. Deze flacon kan ofwel in de koelkast of bij kamertemperatuur bewaard worden. Als de flacon ongeopend in de koelkast bewaard wordt, kunt u NORVIR gebruiken tot de uiterste gebruiksdatum op de flacon.

Gebruik NORVIR niet na de uiterste gebruiksdatum of als de flacon langer dan 30 dagen open is geweest.

Noteer de datum waarop u de flacon NORVIR-oplossing voor het eerst opent.

HOE MOET NORVIR WORDEN BEWAARD? (Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag)

Flacons NORVIR orale oplossing kunnen in de koelkast (2 tot 8°C) of bij kamertemperatuur (onder de 30°C) gedurende 30 dagen bewaard worden. Bewaar NORVIR orale oplossing niet bij extreme warmte of koude (zoals in de auto bij warm of zeer koud weer of in de diepvriezer).

Het is belangrijk NORVIR in de flacon te laten waarin het geleverd wordt. Giet het niet in een andere verpakking over.

Zoals alle geneesmiddel moet NORVIR buiten het bereik van kinderen bewaard worden.

De vergunningshouder en fabrikant voor NORVIR is:

Abbott Laboratories Limited

Queenborough

Kent ME11 5EL

Engeland

Datum laatste herziening:

Neem voor meer informatie over dit produkt contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de registratiehouder:

Belgique/België
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tel: (32 10) 475-311

Italia
04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: (39-6) 928921

Luxembourg
(se référer à la Belgique/België)

Danmark
Bygstubben 15, Trorod
DK-2950 Vedebaek
Tel: (45-45) 67-01-00

Nederland
Maalderij 21
1185 ZB Amstelveen

Tel: (31-20) 5454-500

Deutschland
Max-Planck-Ring 2
Delkenheim
D-65205 Wiesbaden
Tel: (49-6122) 58-0

Österreich
Diefenbachgasse 35
A-1150 Vienna
Tel: (43-1) 891-22

Greece
512 Vouliagmenis Avenue
GR 174 56 Alimos
Athens
Tel: (30-1) 9985-555

Portugal
Rua de Córdova, 1-A
Alfragide
2720 Amadora
Tel: (351-1) 471-6903

España
c/Josefa Valcárcel, 48
28027 Madrid
Tel: (34-1) 337-5200

Suomi
Vapaalantie 2 A
SF-01650 Vantaa
Tel: (358-0) 853-4022

France
12 Rue de la Couture
Silic 233
94528 Rungis Cedex
Tel: (33-1) 4560-2500

Sverige
Torshamnsgatan 24
Kista, Stockholm
Tel: (46-8) 703-6700

Ireland
1 Broomhill Business Park
Tallaght
Dublin 24
Tel: (353-1) 451-7388

United Kingdom
Abbott House
Norden Road
Maidenhead, Berkshire
SL6 4XE
Tel: (44-1628) 773-355

BIJSLUITER

NORVIR (ritonavir) capsules 100 mg

WELK GENEESMIDDEL HEEFT U VOORGESCHREVEN GEKREGEN? (Naam van het geneesmiddel en samenstelling)

Elke NORVIR (ritonavir) capsule bevat 100 mg ritonavir opgelost in alcohol, polyoxyl 35-ricinusolie en propyleenglycol. Andere bestanddelen zijn verzadigde gepolyglycolyseerde glyceriden, triglyceriden met middelmatig lange keten, polysorbaat 80 en watervrij citroenzuur. Beide helften van de capsule worden aan elkaar gekleefd met: gelatine en polysorbaat 80. Voor de bedrukking worden gebruikt: schellak, brilliant blauw en titaniumdioxide.

IN WELKE VORM WORDT NORVIR AFGELEVERD? (Farmaceutische vorm)

NORVIR capsules worden geleverd in flacons met 84 capsules. Een verpakking bevat 4 flacons. Elke capsule bevat 100 mg ritonavir.

Norvir is ook beschikbaar als orale oplossing die 80 mg ritonavir per ml bevat.

WAT IS NORVIR? (Farmacotherapeutische groep)

NORVIR is een remmer van het humaan immuundeficiëntievirus (HIV)-protease-enzym. Het helpt HIV-infecties onder controle te houden door het remmen of verstoren van het protease-enzym dat HIV nodig heeft om nieuwe cellen te infecteren.

BIJ WIE KAN IK TERECHT ALS IK VRAGEN HEB OVER NORVIR?

Als u vragen hebt over NORVIR, kunt u die stellen aan uw arts of apotheker of neem contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger die wordt genoemd aan het eind van de bijsluiter. Bespreek al uw vragen over uw gezondheid met uw arts.

VOOR WIE IS NORVIR BEDOELD? (Therapeutische indicaties)

Uw arts heeft u NORVIR voorgeschreven om u te helpen uw HIV infectie onder controle te houden. NORVIR doet dit door de verspreiding van de infectie in uw lichaam te vertragen.

Volledige informatie over de klinische effecten van ritonavir zijn nog niet beschikbaar maar verdere studies zijn aan de gang.

NORVIR kan in combinatie met andere anti-HIV-geneesmiddelen gegeven worden. Er is weinig informatie beschikbaar betreffende het gebruik van Norvir in combinatie met andere geneesmiddelen. Uw arts beslist welke geneesmiddelen voor u het beste zijn.

WANNEER MAG NORVIR NIET WORDEN GEBRUIKT? (Contra-indicaties)

Mensen die allergisch zijn voor NORVIR of voor een van de bestanddelen ervan mogen NORVIR niet gebruiken.

Zwangere vrouwen of zogende moeders mogen NORVIR niet gebruiken tenzij het specifiek door hun arts is voorgeschreven. U moet onmiddellijk uw arts waarschuwen als u zwanger bent, misschien zwanger bent of als u een baby zoogt. Vrouwen die met HIV geïnfecteerd zijn, mogen hun kinderen onder geen beding borstvoeding geven, om overdracht van HIV te voorkomen.

Kinderen onder de 12 jaar mogen NORVIR niet gebruiken tenzij uitdrukkelijk door de arts voorgeschreven.

Personen met ernstige leverziekten mogen NORVIR niet gebruiken.

Als u NORVIR gebruikt, mag u **geen** astemizol of terfenadine gebruiken. Dit zijn geneesmiddel die veel gebruikt worden bij het behandelen van allergische verschijnselen en mogelijk zijn ze zonder recept verkrijgbaar.

Als u NORVIR gebruikt, mag u de volgende geneesmiddel **niet** gebruiken: alprazolam, amiodaron, bepridil, bupropion, cisapride, clorazepaat, clozapine, diazepam, encaïnide, estazolam, flecaïnide, flurazepam, pethidine, midazolam, pimozide, piroxicam, propafenon, propoxyfeen, kinidine, rifabutin, triazolam en zolpidem.

Norvir kan een wisselwerking aangaan met bepaalde andere geneesmiddelen met mogelijke klinische gevolgen. Het gebruik van de volgende geneesmiddelen tezamen met Norvir dient uitsluitend te gebeuren op medisch advies: onderdrukkers van het immuunsysteem (bv. cyclosporine, tacrolimus), macrolide-antibiotica (bv. erytromycine, claritromycine), verschillende steroïden (bv. dexamethason, prednisolon, ethinylestradiol), andere HIV-proteaseremmers, niet-slaapverwekkende antihistaminica (bv. loratidine), calciumantagonisten, verscheidene tricyclische antidepressiva (bv. desipramine, imipramine, amitriptyline, nortriptyline), andere antidepressiva (bv. fluoxetine, paroxetine, sertraline), neuroleptica (bv. haloperidol, risperidon, thioridazine), antischimmelmiddelen (bv. ketoconazol, itraconazol), , verdovende pijnstillers (bv. methadon, fentanyl), carbamazepine, warfarine, tolbutamide, theofylline.

U dient uw arts in te lichten over **alle** geneesmiddel die u momenteel neemt, ook die zonder recept.

WANNEER MOET U BIJZONDER VOORZICHTIG ZIJN BIJ HET GEBRUIK VAN NORVIR? (Bijzondere voorzorgen bij gebruik)

Zelfs als u zich beter voelt, kunt u de behandeling met NORVIR enkel na overleg met uw arts stopzetten.

Het is niet aangetoond dat NORVIR het risico van de overdracht van HIV op anderen door seksueel contact of bloedtransfusie verlaagt. U dient geschikte voorzorgsmaatregelen te treffen.

Mensen met leverziekten die NORVIR nemen, kunnen aanvullend onderzoek nodig hebben. Uw arts beslist of dit voor u nodig is.

De aanbevolen wijze van gebruik van NORVIR geeft u de beste kans om de ontwikkeling van resistentie tegen dit geneesmiddel te vertragen.

Koop geen geneesmiddel -zonder-recept zonder uw arts te raadplegen. Meld elke arts die voor u geneesmiddel voorschrijft dat u NORVIR gebruikt.

Er zijn geen onderzoeken verricht met NORVIR die specifiek gericht waren op mogelijke bijwerkingen met het oog op het besturen van een wagen of het bedienen van machines. Aangezien slaperigheid en duizeligheid bekende ongewenste bijwerkingen zijn, kan NORVIR het vermogen om

potentieel riskante taken te ondernemen, zoals het besturen van een wagen of het bedienen van zware machines, verstoren.

HOE MOET NORVIR WORDEN INGENOMEN? (Dosering en wijze van toediening)

NORVIR moet precies volgens het voorschrift van de arts ingenomen worden. Meestal zult u het tweemaal daags via de mond in moeten nemen. Uw volledige dosis zal zijn: 's ochtends zes capsules en 12 uur later nog eens zes capsules.

Neem NORVIR bij voorkeur in met voedsel.

Zoals alle anti-HIV-geneesmiddelen, moet NORVIR dagelijks ingenomen worden om te helpen uw HIV-infectie onder controle te houden, ongeacht hoeveel beter u zich voelt. Als u door bijwerkingen NORVIR niet meer volgens voorschrift kunt innemen, meld dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Wanneer u een dosis vergeet, neem deze dan nog zo spoedig mogelijk. Hoewel, indien een dosis werd overgeslagen, verdubbel de volgende dosis dan niet.

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

WAT DOE IK ALS IK TEVEEL INNEEM? (Overdosering)

Als u beseft dat u teveel NORVIR hebt ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Als u uw arts niet kunt bereiken, ga dan onmiddellijk naar de eerste-hulpafdeling in het ziekenhuis.

WAT ZIJN DE EVENTUELE BIJWERKINGEN VAN NORVIR? (Bijwerkingen)

Er zijn bijwerkingen geconstateerd tijdens behandeling met NORVIR. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagklachten, overgeven, diarree, een tintelend gevoel of gevoelloosheid in de handen, voeten of om de lippen en de mond, slapte/ vermoeidheid en/of een vieze smaak in de mond.

Geef elk probleem onmiddellijk door aan uw arts.

HOELANG KAN IK NORVIR BEWAREN? (Houdbaarheid)

Gebruik NORVIR niet na de op de flacon vermelde uiterste gebruiksdatum.

HOE MOET NORVIR WORDEN BEWAARD? (Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag)

NORVIR capsules moeten in de koelkast bewaard worden.

Bewaar NORVIR capsules niet bij extreme warmte of koude (zoals in de auto bij warm of zeer koud weer of in de diepvriezer).

Het is belangrijk NORVIR in de flacon te laten zitten waarin het geleverd wordt. Doe het niet in een andere verpakking.

Zoals alle geneesmiddelen moet NORVIR buiten het bereik van kinderen bewaard worden.

Vergunningshouder:

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Engeland

Fabrikanten:

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Engeland

Abbott Laboratories S.A.,
c/Josefa Valcárcel 48,
28027 Madrid,
Spanje

Datum laatste herziening:

Neem voor meer informatie over dit produkt contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de registratiehouder:

Belgique/België
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tel: (32 10) 475-311

Italia
04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: (39-6) 928921

Luxembourg
(se référer à la Belgique/België)

Danmark
Bygstubben 15, Trorod
DK-2950 Vedebaek
Tel: (45-45) 67-01-00

Nederland
Maalderij 21
1185 ZB Amstelveen

Tel: (31-20) 5454-500

Deutschland
Max-Planck-Ring 2
Delkenheim
D-65205 Wiesbaden
Tel: (49-6122) 58-0

Österreich
Diefenbachgasse 35
A-1150 Vienna
Tel: (43-1) 891-22

Greece
512 Vouliagmenis Avenue
GR 174 56 Alimos
Athens
Tel: (30-1) 9985-555

Portugal
Rua de Córdova, 1-A
Alfragide
2720 Amadora
Tel: (351-1) 471-6903

España
c/Josefa Valcárcel, 48
28027 Madrid
Tel: (34-1) 337-5200

Suomi
Vapaalantie 2 A
SF-01650 Vantaa
Tel: (358-0) 853-4022

France
12 Rue de la Couture
Silic 233
94528 Rungis Cedex
Tel: (33-1) 4560-2500

Sverige
Torshamnsgatan 24
Kista, Stockholm
Tel: (46-8) 703-6700

Ireland
1 Broomhill Business Park
Tallaght
Dublin 24
Tel: (353-1) 451-7388

United Kingdom
Abbott House
Norden Road
Maidenhead, Berkshire
SL6 4XE
Tel: (44-1628) 773-355