

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Beutel des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 100 mg Ritonavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Beige/hellgelbes bis gelbes Pulver.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Ritonavir sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen haben.

Dosierung

***Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik***

Bei der Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit anderen Proteaseinhibitoren muss die Fachinformation des jeweiligen Proteaseinhibitors beachtet werden.

Die folgenden HIV-1-Proteasehemmer wurden zusammen mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik in den angegebenen Dosierungen untersucht:

***Erwachsene***

Amprenavir 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich.

Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich.

Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich.

Lopinavir in Kombination mit Ritonavir (Lopinavir/Ritonavir) 400 mg/100 mg oder 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1 000 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (ART).

Bei ART-naiven Patienten wird für die ersten sieben Behandlungstage eine Startdosis von Saquinavir 500 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich empfohlen. Danach beträgt die empfohlene Dosis Saquinavir 1 000 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich.

Tipranavir 500 mg zweimal täglich mit Ritonavir 200 mg zweimal täglich (Tipranavir zusammen mit Ritonavir sollte nicht bei ART-naiven Patienten angewendet werden).

Darunavir 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (ART).

Darunavir 800 mg einmal täglich mit Rito-

vir 100 mg einmal täglich kann bei manchen antiretroviral vorbehandelten Patienten (ART) angewendet werden. Weitere Informationen zur einmal täglichen Dosierung bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (ART) entnehmen Sie bitte der Fachinformation zu Darunavir.

Darunavir 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich bei ART-naiven Patienten.

***Kinder und Jugendliche***

Ritonavir wird für Kinder über 2 Jahre empfohlen. Weitere Dosierungsempfehlungen siehe die Fachinformationen der anderen Proteaseinhibitoren, die für die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir geeignet sind.

Besondere Patientengruppen

***Eingeschränkte Nierenfunktion***

Da Ritonavir in erster Linie über die Leber metabolisiert wird, kann Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Abhängigkeit vom gleichzeitig angewendeten spezifischen Proteaseinhibitor angewendet werden. Da jedoch die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar ist, wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Erniedrigung der Gesamt-Clearance erwartet.

Genauere Dosierungsangaben für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen entnehmen Sie bitte den entsprechenden Fachinformationen der jeweiligen gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren.

***Eingeschränkte Leberfunktion***

Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik darf nicht bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). In Abwesenheit pharmakokinetischer Studien an Patienten mit stabiler, schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grad C) ohne Dekompensation ist bei Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik Vorsicht geboten, da erhöhte Spiegel der gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren auftreten können. Genauere Empfehlungen für die Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind abhängig von den gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren. Genauere Dosierungsangaben für diese Patienten-

gruppe sind der Fachinformation des jeweils gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitors zu entnehmen.

***Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel***

***Erwachsene***

Die empfohlene Dosis für Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beträgt 600 mg (6 Beutel) zweimal täglich oral aufgenommen und sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Schrittweises Anheben der Ritonavir-Dosis zu Beginn der Behandlung kann dazu beitragen, die Verträglichkeit zu verbessern.

Die Behandlung sollte für einen Zeitraum von 3 Tagen mit 300 mg (3 Beutel) zweimal täglich begonnen und in 100-mg-Schritten (1 Beutel) zweimal täglich bis zu 600 mg zweimal täglich innerhalb von 14 Tagen angehoben werden. Die Patienten sollten nicht länger als 3 Tage mit 300 mg zweimal täglich behandelt werden.

Entnehmen Sie weitere Angaben zum Zubereiten der Dosierungen in Abschnitt „Art der Anwendung“ weiter unten und in Abschnitt 6.6.

***Kinder und Jugendliche***

***(Kinder über 2 Jahre)***

Für Kinder wird die Einnahme von Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zweimal täglich empfohlen und sollte 600 mg zweimal täglich nicht überschreiten. Es sollte mit einer Dosis von zweimal täglich 250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche begonnen werden, danach kann die Dosis in Abständen von 2 bis 3 Tagen jeweils um zweimal täglich 50 mg Ritonavir/m<sup>2</sup> Körperoberfläche gesteigert werden.

Siehe unten stehende Tabelle

Die Körperoberfläche kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(\text{Körpergröße (cm)} \times \text{Körpergewicht (kg)} / 3600)}$$

**Dosierungsempfehlungen für Kinder für Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

(zubereitet für 100 mg/10 ml)\*†

Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Zweimal täglich 250 mg/m <sup>2</sup>	Zweimal täglich 300 mg/m <sup>2</sup>	Zweimal täglich 350 mg/m <sup>2</sup>
0,25	6,4 ml (62,5 mg)	7,6 ml (76 mg)	8,8 ml (88 mg)
0,50	12,6 ml (126 mg)	15,0 ml (150 mg)	17,6 ml (176 mg)
0,75	18,8 ml (188 mg)	22,6 ml (226 mg)	26,4 ml (262,5 mg)
1,00	25,0 ml (250 mg)	30,0 ml (300 mg)	35,0 ml (350 mg)
1,25	31,4 ml (312,5 mg)	37,6 ml (376 mg)	43,8 ml (438 mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

\* die Konzentration der Suspension beträgt 10 mg/ml bei einer Beimengung von 9,4 ml Flüssigkeit

† unter Umständen sind die Volumina und/oder Dosen angepasst worden, um die empfohlene endgültige Dosierung und das Dosisvolumen zu gewährleisten.

Um das zu verabreichende Volumen (in ml) für dazwischenliegende Körperoberflächen zu berechnen, sollte die Körperoberfläche mit dem Faktor 25 bei einer Dosierung von 250 mg/m<sup>2</sup>, 30 bei einer von 300 mg/m<sup>2</sup> und 35 bei 350 mg/m<sup>2</sup> multipliziert werden.

Entnehmen Sie weitere Angaben zum Zubereiten der Dosierungen in Abschnitt „Art der Anwendung“ weiter unten und in Abschnitt 6.6.

Besondere Patientengruppen

**Ältere Patienten**

Pharmakokinetische Daten weisen darauf hin, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Derzeit liegen keine Daten für diese Patientengruppe vor, so dass keine besonderen Empfehlungen zur Dosierung gemacht werden können. Da die Ausscheidung von Ritonavir über die Niere vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine verringerte Gesamt-Clearance zu erwarten.

Da Ritonavir stark an Proteine bindet, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse signifikant entfernt wird.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Ritonavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und ausgeschieden. Die pharmakokinetischen Daten deuten darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung nicht notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2). Ritonavir darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Kinder**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Norvir bei Kindern unter 2 Jahren wurde nicht untersucht. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, aber es können keine Dosierungsempfehlungen abgeleitet werden.

Art der Anwendung

Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird oral eingenommen, indem man es über eine breiige Nahrung (Apfelbrei oder Vanillepudding) streut oder es mit Flüssigkeit (Wasser, Schokomilch oder Säuglingsmilchnahrung) mischt. Details zur Zubereitung und Verabreichung des Norvir Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen siehe Abschnitt 6.6. Jegliche Beimischungen außerhalb der Empfehlungen liegen in der Verantwortung des Gesundheitspersonals oder der Anwender.

Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hat einen bitteren Nachgeschmack, welcher durch sofortigen Verzehr von Erdnussbutter, Nussnougatcreme oder Sirup, wie z.B. Johannisbeersirup, nach der Einnahme des Arzneimittels abgemildert werden kann.

Die verschriebene Dosis von Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kann, nachdem sie mit Wasser vermischt wurde (wie in Abschnitt 6.6 be-

schrieben), über eine Magensonde verabreicht werden. Bitte befolgen Sie die Anleitung zur Verabreichung des Arzneimittels über eine Magensonde.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei Einnahme von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer Proteaseinhibitoren lesen Sie bitte in den entsprechenden Fachinformationen der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren den Abschnitt „Gegenanzeigen“.

Bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung darf Ritonavir nicht zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel verordnet werden.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Ritonavir ein potentieller

Inhibitor der CYP3A- und CYP2D6-vermittelten Biotransformation ist. Folgende Arzneimittel sind bei gleichzeitiger Einnahme mit Ritonavir, soweit nicht anders angegeben, kontraindiziert. Die Kontraindikation basiert hauptsächlich auf dem Potential von Ritonavir, den Metabolismus eines gleichzeitig eingenommenen Arzneimittels zu inhibieren, da dies zu einer Erhöhung der Exposition des gleichzeitig eingenommenen Arzneimittels und des Risikos einer klinisch signifikanten unerwünschten Wirkung führen kann.

Der enzymmodulierende Effekt von Ritonavir kann dosisabhängig sein. Für einige Arzneimittel können die Gegenanzeigen bei Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel von größerer Bedeutung sein als bei Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik (z. B. Rifabutin, Voriconazol).

Siehe unten stehende Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Rationale
<b>Erhöhte oder erniedrigte Spiegel der Begleitmedikation</b>		
α <sub>1</sub> -Adrenorezeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotonie führen können (siehe Abschnitt 4.5).
Analgetika	Pethidin, Propoxyphen	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin und Propoxyphen. Dadurch wird das Risiko einer schweren Atemdepression oder von hämatologischen Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.
Antianginöse Arzneimittel	Ranolazin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ranolazin. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel gegen Krebserkrankungen	Neratinib	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Neratinib. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen einschließlich einer Hepatotoxizität erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
	Venetoclax	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Venetoclax. Bei der Dosisinitiation und während der Dosis-Titrationsphase erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Tumorlyse-syndroms (siehe Abschnitt 4.5).
Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin, Chinidin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin. Dadurch wird das Risiko von Arrhythmien oder anderen schweren Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.
Antibiotika	Fusidinsäure	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure und Ritonavir.
Antimykotika	Voriconazol	Gleichzeitige Einnahme von Ritonavir (400 mg zweimal täglich und mehr) und Voriconazol ist kontraindiziert aufgrund der Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Voriconazol und möglichen Verlustes der Wirkung (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Mögliche schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien durch diese Arzneimittel erhöht.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Rationale
<b>Erhöhte oder erniedrigte Spiegel der Begleitmedikation</b>		
Antituberkulotika	Rifabutin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (500 mg zweimal täglich) als antiretrovirales Arzneimittel und Rifabutin ist kontraindiziert wegen erhöhter Serumkonzentrationen von Rifabutin und des Risikos von Nebenwirkungen, einschließlich Uveitis (siehe Abschnitt 4.4). Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik und Rifabutin siehe Abschnitt 4.5.
Antipsychotika/ Neuroleptika	Lurasidon	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lurasidon. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
	Clozapin, Pimozid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.
	Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können zu Bewusstlosigkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ergotaminen führen zu akuter Ergotoxizität, gekennzeichnet durch periphere Vasospasmen und Ischämie.
GI-motilitätsmodifizierende Pharmaka	Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien durch dieses Arzneimittel erhöht.
Lipidmodifizierende Arzneimittel HMG-CoA-Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko von Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse erhöht (siehe Abschnitt 4.5).
	Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) Lomitapid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5).
PDE5-Hemmer	Avanafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiziert, wenn es nur zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) angewendet werden soll. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dadurch erhöhtes Risiko für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). Zur gleichzeitigen Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.
	Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Vardenafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Sedativa/Schlafmittel	Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetem Midazolam und Triazolam. Dadurch wird das Risiko einer starken Sedierung und einer Atemdepression durch diese Arzneimittel erhöht. (Besondere Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam, siehe Abschnitt 4.5.)

**Erniedrigte Ritonavir-Spiegel**

Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ) enthalten, aufgrund des Risikos erniedrigter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirksamkeit von Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).
---------------------------	---------------	--

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Ritonavir kann keine Heilung der HIV-Infektion oder von AIDS bewirken. Patienten, die Ritonavir oder eine andere antiretrovirale Therapie einnehmen, können weiterhin an Infektionen und anderen Krankheiten, die mit der HIV-Infektion in Verbindung stehen, erkranken.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik und anderer Proteaseinhibitoren müssen die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der jeweiligen Fachinformation dieser Proteaseinhibitoren beachtet werden.

***Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik***

Patienten mit chronischer Diarrhoe oder Malabsorption

Beim Auftreten von Durchfall wird eine zusätzliche Überwachung empfohlen. Das relativ häufige Auftreten von Durchfall während der Behandlung mit Ritonavir kann die Absorption und Wirksamkeit (aufgrund der verminderten Compliance) von Ritonavir oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln beeinträchtigen. Während der Ritonavir-Behandlung auftretendes starkes, anhaltendes Erbrechen und/oder starker, anhaltender Durchfall können auch die Nierenfunktion beeinträchtigen. Es ist daher bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung ratsam, die Nierenfunktion zu kontrollieren.

Hämophilie

Es liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei Hämophilie-Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern behandelt wurden, vor. Einige Patienten erhielten zusätzlichen Faktor VIII. Bei mehr als der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. nach Unterbrechung der Therapie wieder aufgenommen. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, obwohl der Wirkmechanismus nicht geklärt ist. Hämophilie-Patienten müssen daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieerichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Pankreatitis

Eine Pankreatitis muss bei klinischen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden) oder abweichenden Laborwerten (wie erhöhte Serumlipase- oder -amylase-Werte) in Erwägung gezogen werden. Patien-

ten mit diesen Anzeichen oder Symptomen sollten untersucht werden. Bei einer Pankreatitis-Diagnose muss die Behandlung mit Norvir unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

**Entzündliches Immunrestitutionssyndrom**  
Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der cART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) im Zusammenhang mit einem Immunrestitutionssyndrom wurde berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen.

**Lebererkrankungen**

Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung dürfen Ritonavir nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere, unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leber mit möglicherweise letalem Ausgang. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die Fachinformation dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer aktiver Hepatitis, zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Anomalien der Leberfunktion und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung erwogen werden.

**Nierenerkrankungen**

Da die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar ist, wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Erniedrigung der Gesamt-Clearance erwartet (siehe auch Abschnitt 4.2).

Im Zusammenhang mit der klinischen Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) wurde über Niereninsuffizienz, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

**Medikationsfehler**

Besondere Aufmerksamkeit gilt der genauen Berechnung der Dosierung von Norvir, der Befolgung der ärztlichen Anweisung, der Informationen zum Einnehmen und der Dosieranleitung, um das Risiko von Medikationsfehlern und Unterdosierung gering

zu halten. Dies ist besonders bei Säuglingen und jüngeren Kindern wichtig.

**Osteonekrose**

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

**PR-Intervall-Verlängerung**

Bei einigen gesunden erwachsenen Probanden zeigte sich unter Ritonavir eine mäßige asymptomatische Verlängerung des PR-Intervalls. Selten wurde bei Patienten, die Ritonavir einnehmen und bei denen eine strukturelle Herzerkrankung und eine vorbestehende Anomalie des Reizleitungssystems zugrunde liegen, oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das PR-Intervall verlängern (wie z. B. Verapamil oder Atazanavir), über einen AV-Block II. bis III. Grades berichtet. Bei solchen Patienten sollte Norvir mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 5.1).

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**

**Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel**

Folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen müssen in Betracht gezogen werden bei Einnahme von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel. Bei Gabe von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik in der 100-mg- und 200-mg-Dosierung kann nicht vorausgesetzt werden, dass die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen ebenfalls zutreffen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik und anderer Proteaseinhibitoren müssen die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4) der jeweiligen Proteaseinhibitoren beachtet werden, um zu entscheiden, ob unten genannte Informationen zutreffen.

**PDE5-Hemmer**

Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Patienten, die Ritonavir erhalten, geboten. Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir und diesen Arzneimitteln lässt einen wesentlichen Anstieg ihrer Konzentrationen erwarten und könnte zu Nebenwirkungen wie Hypotonie und verlängerter Erektion führen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil oder Vardenafil mit Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil mit Ritonavir ist bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**HMG-CoA-Reduktasehemmer**

Die HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastatin und Lovastatin werden überwiegend über CYP3A4 metabolisiert. Somit wird wegen eines erhöhten Myopathie-Risikos (ein-

schließlich Rhabdomyolyse) die gleichzeitige Gabe von Ritonavir mit Simvastatin und Lovastatin nicht empfohlen. Wird Ritonavir zusammen mit Atorvastatin, das in geringem Maße durch CYP3A4 metabolisiert wird, verabreicht, so ist Vorsicht geboten und reduzierte Dosen sollten in Erwägung gezogen werden. Es wurde über eine Erhöhung der Rosuvastatinexposition bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A4 ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Hemmung von Transportern zurückzuführen sein. Bei Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A4 ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern angezeigt, wird Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

**Colchicin**

Lebensbedrohliche Wechselwirkungen und Wechselwirkungen mit Todesfolge wurden von Patienten berichtet, die mit Colchicin und starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5) behandelt wurden.

**Digoxin**

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Patienten, die Digoxin erhalten, Ritonavir verschrieben wird, da bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir und Digoxin ein Anstieg der Digoxin-Spiegel zu erwarten ist. Möglicherweise nehmen diese erhöhten Digoxin-Spiegel mit der Zeit ab (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die bereits Digoxin einnehmen, wenn Ritonavir verordnet wird, sollte die Digoxin-Dosis auf die Hälfte der für die Patienten üblichen Dosis reduziert werden. Die Patienten müssen nach Beginn der gleichzeitigen Einnahme von Ritonavir und Digoxin über mehrere Wochen enger als üblich überwacht werden.

Bei Patienten, die bereits Ritonavir einnehmen, wenn Digoxin verordnet wird, sollte die DosisEinstellung von Digoxin vorsichtiger (in mehr Stufen) erfolgen als üblich. Die Digoxin-Spiegel sollten in diesem Zeitraum intensiver als üblich kontrolliert werden; Dosisanpassungen sollten, soweit notwendig, basierend auf klinischen und elektrokardiographischen Befunden sowie anhand von Digoxin-Spiegel-Bestimmungen vorgenommen werden.

**Ethinylöstradiol**

Barriere- oder andere nicht hormonelle Methoden zur Empfängnisverhütung sollten bei einer Anwendung von Ritonavir in therapeutischen oder geringen Dosierungen angewendet werden, da Ritonavir bei gleichzeitiger Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva wahrscheinlich die Wirksamkeit verringert und das Blutungsverhalten verändert.

**Glucocorticoide**

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir mit Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, außer wenn

der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion, überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

#### Trazodon

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Ritonavir Patienten verordnet wird, die Trazodon einnehmen. Trazodon ist ein Substrat für CYP3A4; bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir ist mit einem Anstieg der Trazodon-Spiegel zu rechnen. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Hypotonie und Synkope wurden in Interaktionsstudien bei gesunden Probanden nach einmaliger Anwendung beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

#### Rivaroxaban

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Rivaroxaban wird aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Riociguat

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir wird aufgrund eines möglichen Anstiegs der Riociguat-Exposition nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Vorapaxar

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir wird aufgrund eines möglichen Anstiegs der Vorapaxar-Exposition nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Bedaquilin

Starke CYP3A4-Inhibitoren wie Proteasemhemmer können die Bedaquilin-Exposition erhöhen, was möglicherweise das Risiko für Bedaquilin-bedingte Nebenwirkungen erhöht. Deshalb sollte die Kombination von Bedaquilin mit Ritonavir vermieden werden. Falls jedoch der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Bedaquilin).

#### Delamanid

Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit einem starken CYP3A-Inhibitor (Ritonavir) kann die Exposition gegenüber den Delamanid-Metaboliten erhöhen, welches mit einer QTc-Verlängerung assoziiert ist. Falls die gleichzeitige Behandlung von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Delamanid).

#### Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik

Das Wechselwirkungsprofil der HIV-Proteaseinhibitoren, die zusammen mit einer geringen Dosis Ritonavir angewendet werden, ist abhängig von dem jeweils gleichzeitig eingenommenen Proteaseinhibitor.

Zum Wirk- und Wechselwirkungsmechanismus der Proteaseinhibitoren siehe Abschnitt 4.5.

Siehe auch die Fachinformation der gleichzeitig eingenommenen geboosteten Proteaseinhibitoren.

#### Saquinavir

Ritonavir-Dosen, die höher als 100 mg zweimal täglich sind, sollten nicht angewendet werden. Höhere Ritonavir-Dosen zeigten ein verstärktes Auftreten von Nebenwirkungen. Die gleichzeitige Einnahme von Saquinavir zusammen mit Ritonavir führt, hauptsächlich bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, zu schweren Nebenwirkungen, vor allem diabetischer Ketoacidose und Leberfunktionsstörungen.

Saquinavir/Ritonavir dürfen nicht zusammen mit Rifampicin angewendet werden, da die Gefahr einer schweren Lebertoxizität (die sich als Erhöhung der Leber-Transaminasen äußert) bei gleichzeitiger Einnahme der drei Arzneimittel besteht (siehe Abschnitt 4.5).

#### Tipranavir

Bei gleichzeitiger Einnahme von Tipranavir zusammen mit 200 mg Ritonavir wurde über das Auftreten von klinischer Hepatitis und Leberdekomensation berichtet, einschließlich einiger Todesfälle. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder einer Hepatitis-C-Begleitinfektion, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität haben.

Geringere Ritonavir-Dosen als 200 mg zweimal täglich sollten wegen möglicher Änderungen im Wirksamkeitsprofil dieser Kombination nicht angewendet werden.

#### Fosamprenavir

Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir zusammen mit Ritonavir in einer höheren Dosierung als 100 mg zweimal täglich ist nicht untersucht. Die Anwendung einer höheren Ritonavir-Dosierung führt möglicherweise zu Änderungen des Nebenwirkungsprofils dieser Kombination und wird deshalb nicht empfohlen.

#### Atazanavir

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir zusammen mit Ritonavir in einer höheren Dosierung als 100 mg einmal täglich ist nicht untersucht. Die Anwendung einer höheren Ritonavir-Dosierung führt möglicherweise zu Änderungen des Nebenwirkungsprofils von Atazanavir (Herzkrankungen, Hyperbilirubinämie) und wird deshalb nicht empfohlen. Nur wenn Atazanavir zusammen mit Ritonavir gleichzeitig mit Efavirenz angewendet wird, kann eine Dosiserhöhung von Ritonavir bis 200 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. Unter diesen Umständen ist eine enge klinische Überwachung zu gewährleisten. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Atazanavir.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel

Ritonavir weist eine hohe Affinität zu einigen Isoformen des Cytochrom P450 (CYP) auf und hemmt möglicherweise die Oxidation in der folgenden Reihenfolge: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Arzneimitteln, die primär über CYP3A4 metabolisiert werden, kann die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen und in der Folge die therapeu-

peutischen bzw. unerwünschten Wirkungen verstärken oder verlängern. Bei bestimmten Arzneimitteln (z.B. Alprazolam) kann der inhibitorische Effekt von Ritonavir auf CYP3A4 mit der Zeit nachlassen. Ritonavir weist auch eine hohe Affinität zum P-Glycoprotein auf und hemmt möglicherweise diesen Transporter. Der inhibitorische Effekt von Ritonavir (mit oder ohne andere Proteaseinhibitoren) auf die P-gp-Aktivität kann mit der Zeit nachlassen (z. B. Digoxin und Fexofenadin – siehe Tabelle ab Seite 7 „Auswirkungen von Ritonavir auf nicht antiretrovirale, gemeinsam angewendete Arzneimittel“). Ritonavir induziert möglicherweise auch die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Dadurch kann die Biotransformation einiger Arzneimittel, die über diese Enzyme metabolisiert werden, erhöht werden. Daraus kann sich eine erniedrigte systemische Verfügbarkeit ergeben, die eine abgeschwächte oder verkürzte Wirksamkeit nach sich zieht.

Wichtige Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Einnahme von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sind auch in den Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren aufgeführt.

#### Arzneimittel, die die Ritonavir-Spiegel beeinflussen

Serumspiegel von Ritonavir können bei gleichzeitiger Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, reduziert sein. Dies ist bedingt durch die Induktion der Enzyme des Arzneimittelmetabolismus durch Johanniskraut. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen daher nicht mit Ritonavir kombiniert werden. Falls ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss die Einnahme von Johanniskraut beendet und, wenn möglich, die Viruslast geprüft werden. Ritonavir-Spiegel können sich erhöhen, wenn die Einnahme von Johanniskraut beendet wird. Eine Anpassung der Dosierung von Ritonavir kann notwendig sein. Der Induktionseffekt kann für mindestens 2 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Johanniskraut andauern (siehe Abschnitt 4.3).

Die Serumspiegel von Ritonavir können durch bestimmte gleichzeitig angewendete Arzneimittel beeinflusst werden (z. B. Delavirdin, Efavirenz, Phenytoin und Rifampicin). Diese Wechselwirkungen sind in der Tabelle ab Seite 6 vermerkt.

#### Arzneimittel, die durch die Anwendung von Ritonavir beeinflusst werden

Interaktionen zwischen Ritonavir und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die keine Proteaseinhibitoren sind, und anderen, nicht antiretroviralen Arzneimitteln werden in der Tabelle ab Seite 6 aufgeführt. Diese Liste ist nicht als abschließend oder umfassend anzusehen. Es sollten die jeweiligen Fachinformationen zu Rate gezogen werden.

Es wurde über neurologische und kardiale Ereignisse berichtet, wenn Ritonavir gleichzeitig mit Disopyramid, Mexiletin oder Nefazodon eingenommen wurde. Das mögliche Vorliegen einer Arzneimittelwechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden.

**Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit Proteaseinhibitoren**

Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewandeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C <sub>min</sub>
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir <sup>1</sup>	↑ 64 %	↑ 5fach
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir infolge der CYP3A4-Hemmung. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 600 mg Amprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich nachgewiesen werden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Amprenavir.					
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11fach
			Atazanavir <sup>2</sup>	↑ 2fach	↑ 3–7fach
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Atazanavir infolge der CYP3A4-Hemmung. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 300 mg Atazanavir einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich bei vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Atazanavir.					
Darunavir	600, einfach	100 q12h	Darunavir	↑ 14fach	
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Darunavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Darunavir muss zusammen mit Ritonavir eingenommen werden, um die therapeutische Wirksamkeit sicherzustellen. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Darunavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Darunavir.					
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ 2,4fach	↑ 11fach
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir (von Fosamprenavir) infolge der CYP3A4-Hemmung. Zur Gewährleistung der therapeutischen Wirksamkeit muss Fosamprenavir zusammen mit Ritonavir verabreicht werden. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich nachgewiesen werden. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Fosamprenavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Fosamprenavir.					
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 q12h	400 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4fach
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Indinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht. Ein minimaler Nutzen der Ritonavir-vermittelten Verbesserung der Pharmakokinetik wird mit Dosierungen höher als 100 mg zweimal täglich erreicht. Das Risiko einer Nephrolithiasis kann sich bei Gabe einer Dosis von Ritonavir (100 mg zweimal täglich) zusammen mit Indinavir (800 mg zweimal täglich) erhöhen.					
Nelfinavir	1 250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 bis 39 %	ND
			Nelfinavir	↑ 152 %	ND
	750, einfach	500 q12h	Ritonavir	↔	↔
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Nelfinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht. Ein minimaler Nutzen der Ritonavir-vermittelten Verbesserung der Pharmakokinetik wird mit Dosierungen höher als 100 mg zweimal täglich erreicht.					
Saquinavir	1 000 q12h	100 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 15fach	↑ 5fach
			Ritonavir	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 17fach	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Saquinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Saquinavir darf nur in Kombination mit Ritonavir verabreicht werden. Mit der Kombination Ritonavir 100 mg zweimal täglich zusammen mit Saquinavir 1 000 mg zweimal täglich werden über einen Zeitraum von 24 Stunden Saquinavirspiegel erreicht, die gleich oder höher sind als die, die mit Saquinavir 1 200 mg dreimal täglich ohne Ritonavir erreicht werden. In einer klinischen Studie, die die Wechselwirkungen von 600 mg Rifampicin einmal täglich und 1 000 mg Saquinavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich an gesunden Probanden untersuchte, wurden schwere Leberzellschädigungen mit Transaminasenerhöhungen um mehr als das 20fache gegenüber den oberen Normwerten 1 bis 5 Tage nach der gemeinsamen Einnahme beobachtet. Auf Grund des Risikos einer schweren Lebertoxizität dürfen Saquinavir/Ritonavir nicht zusammen mit Rifampicin angewendet werden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Saquinavir.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑ 11fach	↑ 29fach
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Tipranavir infolge der CYP3A-Hemmung. Tipranavir muss zusammen mit einer niedrigen Dosis Ritonavir angewendet werden, um die therapeutische Wirkung sicherzustellen. Ritonavir-Dosen kleiner als 200 mg zweimal täglich dürfen nicht zusammen mit Tipranavir verabreicht werden, da sie möglicherweise die Wirksamkeit dieser Kombination verändern. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Tipranavir.					
ND: nicht untersucht 1. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Amprenavir 1 200 mg zweimal täglich. 2. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Atazanavir 400 mg einmal täglich. 3. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Indinavir 800 mg dreimal täglich. 4. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Saquinavir 600 mg dreimal täglich.					

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

**Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit antiretroviralen Arzneimitteln – anderen als Proteaseinhibitoren**

Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C <sub>min</sub>
Didanosin	200 q12h	600 q12h 2h später	Didanosin	↓ 13 %	↔
Da Ritonavir zusammen mit einer Mahlzeit, Didanosin dagegen nüchtern eingenommen werden soll, sollten zwischen den Einnahmen der beiden Arzneimittel zweieinhalb Stunden liegen. Eine Änderung der Dosierung ist nicht notwendig.					
Delavirdin	400 q8h	600 q12h	Delavirdin <sup>1</sup>	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50 %	↑ 75 %
Basierend auf dem Vergleich mit historischen Daten schien die Pharmakokinetik von Delavirdin/Ritonavir nicht zu beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Delavirdin soll eine Dosisreduktion von Ritonavir erwogen werden.					
Efavirenz	600 q24h	500 q12h	Efavirenz	↑ 21 %	
			Ritonavir	↑ 17 %	
Eine höhere Nebenwirkungsrate (z. B. Schwindel, Übelkeit, Parästhesien) und abweichende Laborwerte (erhöhte Leberenzyme) konnten bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz mit Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel beobachtet werden.					
Maraviroc	100 q12h	100 q12h	Maraviroc	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Maraviroc infolge der CYP3A-Hemmung. Maraviroc kann zusammen mit Ritonavir eingenommen werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Maraviroc.					
Nevirapin	200 q12h	600 q12h	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir zusammen mit Nevirapin führt weder bei Nevirapin noch bei Ritonavir zu klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik.					
Raltegravir	400 einfach	100 q12h	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer geringfügigen Abnahme der Raltegravir-Spiegel.					
Zidovudin	200 q8h	300 q6h	Zidovudin	↓ 25 %	ND
Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies äußert sich in einer leichten Erniedrigung der Zidovudinspiegel. Eine Dosierungsänderung ist nicht notwendig.					
ND: nicht untersucht 1. Basierend auf einer Vergleichsstudie.					

**Auswirkungen von Ritonavir auf nicht antiretrovirale, gemeinsam angewendete Arzneimittel**

Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Alpha<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonist</b>				
Alfuzosin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Amphetamin-Derivate</b>				
Amphetamin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert wahrscheinlich CYP2D6 und in Folge davon erhöht sich die Konzentration von Amphetamin und seinen Derivaten. Es wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in einer antiretroviralen Dosierung (siehe Abschnitt 4.4).			
<b>Analgetika</b>				
Buprenorphin Norbuprenorphin Glucuronid-Metaboliten	16 q24h	100 q12h	↑ 57 % ↑ 33 % ↔	↑ 77 % ↑ 108 % ↔
Der Anstieg der Plasmaspiegel von Buprenorphin und seines aktiven Metaboliten führte bei einer Gruppe von opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin oder Ritonavir bei gemeinsamer Anwendung möglicherweise nicht notwendig. Bei Einnahme von Ritonavir in Kombination mit anderen Proteaseinhibitoren und Buprenorphin sollten weitere Informationen zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation der gemeinsam angewendeten Proteaseinhibitoren entnommen werden.				
Pethidin, Propoxyphen	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Norpethidin und Propoxyphen erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Fentanyl erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) bei gleichzeitiger Gabe von Fentanyl zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Methadon <sup>1</sup>	5, einfache Dosis	500 q12h	↓ 36 %	↓ 38 %
Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik kann eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden aufgrund der Induktion der Glucuronidierung. In Abhängigkeit von der klinischen Reaktion des Patienten auf die Methadon-Therapie muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.				
Morphin	Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung können die Morphinspiegel erniedrigt werden bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik.			

Fortsetzung Tabelle

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Antianginöse Arzneimittel</b>				
Ranolazin	Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentrationen von Ranolazin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Ranolazin ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Antiarrhythmika</b>				
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Digoxin	0,5, einfache i. v.-Dosis 0,4, einfache orale Dosis	300 q12h, 3 Tage 200 q12h, 13 Tage	↑ 86 % ↑ 22 %	ND ↔
Diese Wechselwirkung könnte auf der Veränderung des P-Glykoprotein-vermittelten Digoxin-Efflux durch Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder der Verbesserung der Pharmakokinetik beruhen. Der Anstieg der Digoxin-Spiegel bei mit Ritonavir behandelten Patienten kann sich mit der Zeit, nach erfolgter Induktion, abschwächen (siehe Abschnitt 4.4).				
<b>Antiasthmatika</b>				
Theophyllin <sup>1</sup>	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43 %	↓ 32 %
Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir kann eine erhöhte Dosis von Theophyllin aufgrund der Induktion von CYP1A2 erforderlich sein.				
<b>Arzneimittel gegen Krebserkrankungen und Kinaseinhibitoren</b>				
Afatinib	20 mg, einfache Dosis 40 mg, einfache Dosis 40 mg, einfache Dosis	200 q12h/1h vorher 200 q12h/zusammen eingenommen 200 q12h/6h danach	↑ 48 % ↑ 19 % ↑ 11 %	↑ 39 % ↑ 4 % ↑ 5 %
Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und der akuten P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung von AUC und C <sub>max</sub> ist abhängig vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Norvir (siehe Fachinformation Afatinib). Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.				
Abemaciclib	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und Norvir sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als unvermeidbar angesehen wird, müssen die Empfehlungen zur Dosisanpassung in der Fachinformation zu Abemaciclib berücksichtigt werden. Patienten sind auf Abemaciclib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			
Apalutamid	Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Darüber hinaus können erhöhte Plasmakonzentrationen von Apalutamid zu schwerwiegenden Nebenwirkungen einschließlich Krampfanfällen führen, wenn Apalutamid gleichzeitig mit Norvir angewendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Apalutamid wird nicht empfohlen.			
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Norvir. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			
Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin	Die Serumkonzentrationen können bei gleichzeitiger Einnahme mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.			
Encorafenib	Wenn Encorafenib gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, sind möglicherweise die Serumkonzentrationen erhöht, wodurch das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Ritonavir muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig auf ihre Sicherheit hin überwacht werden.			
Fostamatinib	Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö führt. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation von Fostamatinib zu beachten.			
Ibrutinib	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ibrutinib und in der Folge zu einem erhöhten Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms, kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Ritonavir ist zu vermeiden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und muss Ritonavir angewendet werden, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen.			
Neratinib	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Norvir und Neratinib ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich einer Hepatotoxizität erhöht ist.			
Venetoclax	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Venetoclax. Bei der Dosisinitiation und während der Dosis-Titrationsphase erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Tumorlysesyndroms (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Anlaufphase abgeschlossen haben und die auf eine feste Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Dosierungsanleitung der Fachinformation zu Venetoclax).			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Antikoagulantien</b>				
Dabigatranetexilat, Edoxaban	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-gp-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Eine klinische Überwachung und/oder Dosisreduzierung der direkten oralen Antikoagulantien (DOAC) sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein DOAC, einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban, das durch P-gp transportiert, aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird, zusammen mit Ritonavir verabreicht wird.			
Rivaroxaban	10, einfache Dosis	600 q12h	↑ 153 %	↑ 55 %
	Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Ritonavir bei Patienten, die Rivaroxaban einnehmen, nicht empfohlen.			
Vorapaxar	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Norvir sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Vorapaxar).			
Warfarin	5, einfache Dosis	400 q12h		
S-Warfarin			↑ 9 %	↓ 9 %
R-Warfarin			↓ 33 %	↔
	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung der R-Warfarin-Spiegel, während nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet wurden. Erniedrigte R-Warfarin-Spiegel können zu einer Abschwächung der Antikoagulation führen. Deshalb wird die Überwachung der Antikoagulationsparameter bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik empfohlen.			
<b>Antikonvulsiva</b>				
Carbamazepin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Carbamazepin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen. Phenytoin kann die Serumspiegel von Ritonavir erniedrigen.			
<b>Antidepressiva</b>				
Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).			
Desipramin	100, einfache orale Dosierung	500 q12h	↑ 145 %	↑ 22 %
	Die AUC und die C <sub>max</sub> des 2-Hydroxy-Metaboliten werden um 15 % bzw. 67 % erniedrigt. Eine Dosisreduzierung von Desipramin bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen.			
Trazodon	50, einfache Dosis	200 q12h	↑ 2,4fach	↑ 34 %
	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik wurde ein Anstieg der Häufigkeit der durch Trazodon bedingten Nebenwirkungen festgestellt. Wenn Trazodon gemeinsam mit Ritonavir eingenommen wird, sollte die Kombination mit Vorsicht angewendet werden, das heißt Trazodon sollte mit der niedrigsten Dosierung begonnen und sowohl das klinische Ansprechen als auch die Verträglichkeit dabei überwacht werden.			
<b>Arzneimittel gegen Gicht</b>				
Colchicin	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir wird ein Ansteigen der Colchicin-Konzentrationen erwartet. Lebensbedrohliche Wechselwirkungen und Wechselwirkungen mit Todesfolge wurden von Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibition) behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Colchicin.			
<b>Antihistaminika</b>				
Astemizol, Terfenadin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik kann den P-Glykoprotein-vermittelten Efflux modifizieren und die Fexofenadin-Konzentration steigern. Die erhöhten Fexofenadin-Spiegel können sich nach erfolgter Induktion mit der Zeit abschwächen.			
Loratadin	Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Loratadin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Loratadin zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Antinfektiva</b>				
Fusidinsäure	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Rifabutin <sup>1</sup>	150 täglich	500 q12h	↑ 4fach	↑ 2,5fach

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Antinfektiva</b>				
25-O-desacetyl-Rifabutin-Metabolit			↑ 38fach	↑ 16fach
	Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin ist die gleichzeitige Einnahme von Rifabutin zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die Reduktion der Rifabutin-Dosierung auf 150 mg dreimal pro Woche kann für bestimmte Proteaseinhibitoren bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik indiziert sein. Bei gleichzeitiger Anwendung eines Proteaseinhibitors sollten spezielle Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entnommen werden. Bei der Behandlung von Tuberkulose bei HIV-Patienten sollten die offiziellen Leitlinien in Betracht gezogen werden.			
Rifampicin	Rifampicin induziert möglicherweise die Metabolisierung von Ritonavir. Die wenigen verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass bei Anwendung von Rifampicin zusammen mit hohen Dosen von Ritonavir (600 mg zweimal täglich) die zusätzlich induzierende Wirkung von Rifampicin (neben der induzierenden Wirkung von Ritonavir selbst) gering ist und möglicherweise keine klinisch relevanten Auswirkungen auf den Ritonavir-Spiegel in der Therapie mit hohen Ritonavir-Dosen hat. Der Einfluss von Ritonavir auf Rifampicin ist nicht bekannt.			
Voriconazol	200 q12h	400 q12h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 q12h	100 q12h	↓ 39 %	↓ 24 %
	Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel und Voriconazol ist wegen der Erniedrigung der Voriconazol-Konzentrationen <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die gemeinsame Gabe von Voriconazol und Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.			
Atovaquon	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel induziert die Glucuronidierung und als Folge dessen wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe von Atovaquon zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Bedaquillin	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie mit einer Einmalgabe von Bedaquillin und einer Mehrfachgabe von Lopinavir/Ritonavir war die Bedaquillin-AUC um 22 % erhöht. Dieser Anstieg wird wahrscheinlich durch Ritonavir verursacht und ein deutlicherer Effekt wird möglicherweise während einer längeren kombinierten Anwendung beobachtet. Aufgrund des Risikos von Nebenwirkungen, die mit Bedaquillin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquillin zusammen mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquillin).			
Clarithromycin	500 q12h	200 q8h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH-Clarithromycin-Metabolit			↓ 100 %	↓ 99 %
	Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik verabreicht werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte folgende Dosisanpassung berücksichtigt werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei einer Kreatininclearance von 30 bis 60 ml/min, Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 75 % bei einer Kreatininclearance kleiner als 30 ml/min.			
Delamanid	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich für 14 Tage, erhöhte sich die Exposition gegenüber dem Delamanid-Metaboliten, DM-6705, um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).			
Erythromycin, Itraconazol	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Erythromycin und Itraconazol erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin und Itraconazol zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Ketoconazol	200 täglich	500 q12h	↑ 3,4fach	↑ 55 %
	Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalen Beschwerden und Leberstörungen, muss eine Dosisreduzierung von Ketoconazol bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik in Betracht gezogen werden.			
Sulfamethoxazol/Trimethoprim <sup>2</sup>	800/160, einfache Dosis	500 q12h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
	Eine Dosierungsänderung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung ist nicht notwendig.			
<b>Antipsychotika/Neuroleptika</b>				
Clozapin, Pimozid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Haloperidol, Risperidon, Thioridazin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Medikamente zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen.			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Antipsychotika/Neuroleptika</b>				
Lurasidon	Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentrationen von Lurasidon aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Lurasidon ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Quetiapin	Ritonavir inhibiert CYP3A und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Quetiapin erwartet. Die gleichzeitige Einnahme von Norvir und Quetiapin ist <b>kontraindiziert</b> , da sie die in Zusammenhang mit Quetiapin bestehende Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Beta-2-Agonist (langanhaltend)</b>				
Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4 und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Salmeterol erwartet. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.			
<b>Kalziumantagonisten</b>				
Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Kalziumantagonisten erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Endothelin-Antagonisten</b>				
Bosentan	Die gleichzeitige Einnahme von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale Bosentan <i>Steady-State</i> -Konzentration (C <sub>max</sub> ) und die Blutspiegelkurve (AUC) erhöhen.			
Riociguat	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Norvir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Riociguat).			
<b>Ergotamine</b>				
Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Ergotaminen erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel</b>				
Cisaprid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Cisaprid erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen</b>				
Glecaprevir/Pibrentasvir	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-Glycoprotein-, BCRP- und OATP1B-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Norvir wird wegen des erhöhten Risikos eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) und einer damit assoziierten erhöhten Glecaprevir-Konzentration nicht empfohlen.			
<b>HCV-Protease-Inhibitor</b>				
Simeprevir	200 qd	100 q12h	↑ 7,2fach	↑ 4,7fach
	Aufgrund der CYP3A4-Inhibition erhöht Ritonavir die Plasmakonzentrationen von Simeprevir. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir mit Simeprevir wird nicht empfohlen.			
<b>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</b>				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktasehemmern wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, werden bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen erwartet. Da erhöhte Konzentrationen von Lovastatin und Simvastatin zu Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen können, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A abhängig. Es wurde über eine Erhöhung von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Hemmung von Transportern zurückzuführen sein. Bei Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.			
<b>Hormonelle Kontrazeptiva</b>				
Ethinylöstradiol	50 µg, einfache Dosis	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
	Aufgrund der Erniedrigungen der Ethinylöstradiol-Konzentrationen müssen Barriere- oder andere nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.4).			
<b>Immunsuppressiva</b>				
Cyclosporin, Tacrolimus, Everolimus	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Tacrolimus oder Everolimus erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Lipidmodifizierende Arzneimittel</b>				
Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das etwa 27fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Lomitapid erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Norvir und Lomitapid ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Fachinformation von Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)</b>				
Avanafil	50, einfache Dosis	600 q12h	↑ 13fach	↑ 2,4fach
Die gleichzeitige Einnahme von Avanafil und Ritonavir ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).				
Sildenafil	100, einfache Dosis	500 q12h	↑ 11fach	↑ 4fach
Die gleichzeitige Einnahme von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik muss mit Vorsicht erfolgen und in keinem Fall darf die Sildenafil-Dosis 25 mg in 48 Stunden überschreiten (siehe auch Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Sildenafil zusammen mit Ritonavir ist bei Patienten mit pulmonalem arteriellem Bluthochdruck <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).				
Tadalafil	20, einfache Dosis	200 q12h	↑ 124 %	↔
Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist mit Vorsicht und mit einer verringerten Dosis von nicht mehr als 10 mg alle 72 Stunden unter verstärkter Überwachung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Einnahme von Tadalafil mit Ritonavir bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie siehe die Fachinformation von Tadalafil.				
Vardenafil	5, einfache Dosis	600 q12h	↑ 49fach	↑ 13fach
Die gleichzeitige Einnahme von Vardenafil und Ritonavir ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).				
<b>Sedativa/Beruhigungsmittel</b>				
Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral und parenteral angewendetes Midazolam	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Einnahme von Norvir kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins verursachen. Es wurden keine Interaktionsstudien bei gleichzeitiger Anwendung von Norvir und Benzodiazepinen durchgeführt. Basierend auf Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren werden signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentrationen bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb darf Norvir nicht zusammen mit oralem Midazolam eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3), während Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Norvir und parenteral verabreichtem Midazolam geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4fachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin. Falls Norvir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensivstation oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.			
Triazolam	0,125, einfache Dosis	200, 4 Dosen	↑ > 20fach	↑ 87 %
Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Triazolam erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).				
Pethidin	50, orale einfache Dosis	500 q12h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpethidin-Metabolit			↑ 47 %	↑ 87 %
Die Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist <b>kontraindiziert</b> wegen des Konzentrationsanstiegs des Metaboliten Norpethidin, der sowohl eine analgetische als auch ZNS-stimulierende Wirkung hat. Erhöhte Norpethidin-Konzentrationen erhöhen möglicherweise das Risiko für Störungen des ZNS (z. B. Krampfanfälle), siehe Abschnitt 4.3.				
Alprazolam	1, Einfachdosis	200 q12h, 2 Tage	↑ 2,5fach	↔
		500 q12h, 10 Tage	↓ 12 %	↓ 16 %
Der Metabolismus von Alprazolam wurde nach Gabe von Ritonavir inhibiert. Nach 10-tägiger Ritonavir-Einnahme wurde kein inhibitorischer Effekt von Ritonavir mehr beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Alprazolam zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.				
Buspiron	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Buspiron erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Buspiron zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Schlafmittel</b>				
Zolpidem	5	200, 4 Dosen	↑ 28 %	↑ 22 %
Bei sorgfältiger Überwachung auf übermäßige sedative Auswirkungen kann Zolpidem zusammen mit Ritonavir eingenommen werden.				

Fortsetzung Tabelle auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Rauchentwöhnung</b>				
Bupropion	150 150	100 q12h 600 q12h	↓ 22 % ↓ 66 %	↓ 21 % ↓ 62 %
Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet, dass es bei gleichzeitiger Einnahme von Bupropion mit wiederholten Ritonavir-Dosen zu erniedrigten Bupropion-Spiegeln kommt. Man geht davon aus, dass diese Effekte die Induktion der Bupropion-Metabolisierung widerspiegeln. Die empfohlene Bupropion-Dosis sollte nicht überschritten werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir CYP2B6 <i>in vitro</i> inhibiert. Im Gegensatz zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir gab es bei einer kurzzeitigen Gabe mit niedrigen Ritonavir-Dosen (zweimal täglich 200 mg für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropionkonzentrationen erst einige Tage nach Beginn der gemeinsamen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.				
<b>Steroide</b>				
Inhaliertes, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon	Systemische corticosteroide Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion (in oben genannter Studie sanken die Plasmakortisol-Spiegel um 86 %), wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir und Fluticasonpropionat inhalativ oder intranasal anwendeten. Ähnliche Wirkungen können auch bei anderen Corticosteroiden, die über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid und Triamcinolon), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik und diesen Glucocorticoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glucocorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.			
Dexamethason	Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Dexamethason erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Prednisolon	20	200 q12h	↑ 28 %	↑ 9 %
Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Prednisolon zusammen mit Ritonavir wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon nahm um 37 % bzw. 28 % nach 4 bzw. 14 Tagen zu.				
<b>Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie</b>				
Levothyroxin	Nach Marktzulassung wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen ritonavirhaltigen Produkten und Levothyroxin berichtet. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/oder Ende der Therapie mit Ritonavir eine Überwachung der TSH(Thyreoida stimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.			
ND: nicht untersucht 1. Basierend auf einem Parallelgruppenvergleich. 2. Sulfamethoxazol wurde zusammen mit Trimethoprim verabreicht.				

Da Ritonavir stark an Proteine bindet, sollte zusätzlich zu den oben genannten Wechselwirkungen die Möglichkeit einer gesteigerten therapeutischen und toxischen Wirkung aufgrund der Verschiebung der Eiweißbindung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik

Bei Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sind wichtige Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen in den Fachinformationen der jeweiligen gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren zu finden.

**Protonenpumpenhemmer und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten**

Protonenpumpenhemmer und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (z. B. Omeprazol oder Ranitidin) können die Serumkonzentrationen von gleichzeitig eingenommenen Proteaseinhibitoren erniedrigen. Weitere Informationen hinsichtlich des Einflusses bei gleichzeitiger Einnahme von säurereduzierenden Arzneimitteln siehe die Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren.

Basierend auf Interaktionsstudien, die mit Ritonavir-geboostenen Proteaseinhibitoren (Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir) durchgeführt wurden, zeigte die gleichzeitige Gabe von Omeprazol und Ranitidin keine signifikante Veränderung in der Wirksamkeit von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik trotz einer geringfügigen Veränderung in der Exposition (ungefähr 6 – 18 %).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Eine große Anzahl (6 100 Lebendgeburten) schwangerer Frauen war während der Schwangerschaft Ritonavir ausgesetzt; hiervon waren 2 800 Lebendgeburten während des ersten Trimesters exponiert. Diese Daten beziehen sich größtenteils auf Ritonavir-Expositionen in Kombinationstherapie und nicht auf therapeutische Ritonavir-Dosen, sondern auf niedrigere Dosierungen wie zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer Proteaseinhibitoren. Diese Daten weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsrate, verglichen mit der beobachteten Rate aus Fehlbildungsregistern, hin.

Tierexperimentelle Daten zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Norvir kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies klinisch notwendig ist.

Ritonavir beeinflusst nachteilig orale Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Behandlung eine alternative, sichere und effektive Empfängnisverhütung angewandt werden.

Stillzeit

Limitierte veröffentlichte Daten berichten, dass Ritonavir in der Muttermilch vorhanden ist.

Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Ritonavir auf das gestillte Kind oder die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Milchproduktion. Aufgrund des Potentials für (1) HIV-Übertragung (bei HIV-negativen Säuglingen), (2) Entwicklung von Virusresistenz (bei HIV-positiven Säuglingen) und (3) schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einem gestillten Säugling wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, wenn sie Norvir erhalten.

Fertilität

Es gibt keine verfügbaren Daten von Studien am Menschen, die einen Effekt von

Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen		
Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Blut und lymphatisches System	Häufig	Leukozyten erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Neutrophile erniedrigt, Eosinophile erhöht, Thrombozyten erniedrigt
	Gelegentlich	Neutrophile erhöht
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit einschließlich Urtikaria und Gesichtssödem
	Selten	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Gicht, Ödeme, periphere Ödeme, Dehydratation (meist im Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen)
	Gelegentlich	Diabetes mellitus
	Selten	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dysgeusie, orale und periphere Parästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
	Häufig	Schlaflosigkeit, Angstzustände, Verwirrung, Aufmerksamkeitsstörung, Synkope, Krampfanfall
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
Herzkrankungen	Gelegentlich	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie einschließlich orthostatische Hypotonie, Kälte der Körperperipherie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr häufig	Pharyngitis, Schmerzen im Mund-Rachen-Bereich, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen (Ober- und Unterbauch), Übelkeit, Durchfall (einschließlich schweren Durchfalls mit Störungen des Elektrolythaushalts), Erbrechen, Dyspepsie
	Häufig	Appetitlosigkeit, Blähungen, Geschwülbildung im Mund, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Refluxerkrankung, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis (einschließlich erhöhte GOT, GPT und GGT), Bilirubin im Blut erhöht (einschließlich Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Juckreiz, Exanthem (einschließlich erythematösen und makulopapulösen Exanthems)
	Häufig	Akne
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskel-, Knochen- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie und Rückenschmerzen
	Häufig	Myositis, Rhabdomyolyse, Myalgie, Myopathie, erhöhte CPK
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Vermehrte Miktion, Nierenfunktionsstörung (z. B. Oligurie, Kreatinin erhöht)
	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
	Nicht bekannt	Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfungssyndrom einschließlich Asthenie, Erröten (Flushing), Hitzegefühl
	Häufig	Fieber, Gewichtsverlust
Untersuchungen	Häufig	Amylase erhöht, freies und Gesamtthyroxin erniedrigt
	Gelegentlich	Glucose erhöht, Magnesium erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

Ritonavir auf die Fertilität zeigen. Tierstudien geben keinen Hinweis auf einen nachteiligen Effekt von Ritonavir auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es sollte jedoch bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen beachtet werden, dass Schwindel eine bekannte Nebenwirkung von Ritonavir ist.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
**Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik**

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sind abhängig von den jeweils gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren.

Weitere Informationen zu den Nebenwirkungen finden Sie in den entsprechenden Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren.

**Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel**  
Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Ritonavir alleine oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten, waren gastrointestinale Störungen (einschließlich Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Ober- und Unterbauch), neurologische Störungen (einschließlich Parästhesien und faziale Parästhesien) und chronische Erschöpfung/Asthenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen von mittlerer bis schwerer Intensität wurden mit möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit Ritonavir berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben: sehr häufig  $\geq 1/10$ ; häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ; gelegentlich  $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ; selten  $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ; nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht berechnet werden).

Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ wurden aus Anwendungsbeobachtungen identifiziert.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Ritonavir in Monotherapie oder in Kombination mit anderen antiretroviral wirkenden Arzneimitteln behandelt wurden, traten eine Erhöhung der Leberwerte für Transaminasen um mehr als das Fünffache der Obergrenze der Normalwerte sowie Hepatitis und Ikterus auf.

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg

der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) wurde auch berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Pankreatitis wurde bei Patienten, die eine Ritonavir-Therapie erhalten, einschließlich jener mit Hypertriglyceridämie, beobachtet; in einigen Fällen mit letalem Ausgang. Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung scheint ein Risiko für erhöhte Triglyceride und Pankreatitis zu bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden berichtet, insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART). Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder

Das Sicherheitsprofil von Norvir bei Kindern von 2 Jahren und älter ist mit dem von Erwachsenen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen  
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

#### Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

### 4.9 Überdosierung

#### Symptome

Es liegen nur eingeschränkte Erfahrungen bezüglich einer akuten Überdosierung von Ritonavir beim Menschen vor. Ein Patient, der bei klinischen Prüfungen 1 500 mg Ritonavir/Tag über zwei Tage einnahm, klagte über Parästhesien, die nach Senkung der Dosis verschwanden. In einem Fall trat ein Nierenversagen mit Eosinophilie auf.

Die bei Tieren (Mäusen und Ratten) beobachteten Vergiftungszeichen bestehen aus verminderter Aktivität, Ataxie, Atemnot und Zittern.

#### Behandlung

Gegen die Überdosierung von Ritonavir gibt es kein spezielles Gegenmittel. Die Behandlung einer Überdosierung von Ritonavir sollte allgemeine Maßnahmen umfassen, wie z. B. die Überwachung der Vitalfunktionen und die Beobachtung des klinischen

Zustands des Patienten. Aufgrund der Löslichkeit und einer möglichen Ausscheidung durch den Verdauungstrakt wird empfohlen, zur Behandlung der Überdosierung eine Magenspülung durchzuführen und Aktivkohle zu verabreichen. Da Ritonavir in hohem Maße von der Leber umgesetzt wird und eine hohe Proteinbindung besitzt, ist eine nennenswerte Beseitigung von Ritonavir durch Dialyse nicht zu erwarten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Substanzen zum Einnehmen, Proteaseinhibitoren ATC-Code: J05AE03.

#### Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik

Die Verbesserung der Pharmakokinetik durch Ritonavir basiert auf der Aktivität dieses Wirkstoffs als Inhibitor des CYP3A-vermittelten Stoffwechsels. Das Ausmaß der Verbesserung wird durch den Stoffwechsel der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren sowie den Einfluss der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren auf den Ritonavir-Stoffwechsel bedingt. Eine maximale Inhibition des Stoffwechsels der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren wird im Allgemeinen mit einer Ritonavir-Dosierung von 100 mg bis 200 mg zweimal täglich erreicht in Abhängigkeit von den Proteaseinhibitoren, die gleichzeitig verabreicht werden. Weitere Informationen zur Wirkung von Ritonavir auf den Metabolismus der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren siehe Abschnitt 4.5. Siehe auch die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig eingenommenen Proteaseinhibitoren.

#### Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel

Ritonavir ist ein oral wirkender, peptidomimetischer Hemmer der HIV-1- und HIV-2-Aspartylproteasen. Durch die Hemmung der HIV-Protease ist das Enzym nicht mehr zur Verarbeitung des *gag-pol*-Polyproteins in der Lage. Dies führt zur Bildung von HIV-Partikeln mit unreifer Morphologie, die nicht in der Lage sind, einen neuen Infektionskreislauf in Gang zu setzen. Ritonavir hat eine selektive Affinität für die HIV-Protease und nur eine geringfügige Hemmwirkung gegen menschliche Aspartylproteasen.

Ritonavir war der erste Proteaseinhibitor (Zulassung erfolgte 1996), für den in klinischen Studien mit definierten Endpunkten eine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der stoffwechselbedingten, inhibitorischen Eigenschaften wird Ritonavir im klinischen Alltag bevorzugt zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer Proteaseinhibitoren eingesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

#### Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (einmal täglich 400 mg Moxifloxacin) Crossover-Studie wurde das QTcF-Intervall bei 45 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95 % Konfidenzintervall) beim QTcF des Placebos betragen 5,5 (7,6) ms für 400 mg Ritonavir zweimal täglich. Die Ritonavir-Exposition an Tag 3

war ungefähr 1,5-mal höher als diejenige mit 600 mg zweimal täglich bei konstantem Wirkstoffspiegel. Bei keinem der Probanden war eine Erhöhung der QTcF von  $\geq 60$  ms vom Ausgangswert oder ein QTcF-Intervall, welches den klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms überschritten hätte, zu beobachten.

In der gleichen Studie wurde auch eine mäßige Verlängerung des PR-Intervalls bei den Probanden, die Ritonavir erhielten, an Tag 3 beobachtet. Die mittleren Veränderungen im PR-Intervall im Vergleich zum Ausgangswert bewegten sich im 12-Stunden-Bereich nach Dosierung zwischen 11,0 und 24,0 ms. Das maximale PR-Intervall betrug 252 ms und es wurde kein AV-Block II. oder III. Grades beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Resistenzen

Ritonavir-resistente Isolate von HIV-1 wurden *in vitro* ausgewählt und aus Patienten, die mit einer therapeutischen Dosis Ritonavir behandelt wurden, isoliert.

Die Reduktion der antiretroviralen Aktivität von Ritonavir ist hauptsächlich mit den Protease-Mutationen V82A/F/T/S und 184V assoziiert. Eine Akkumulation anderer Mutationen im Protease-Gen (einschließlich der Positionen 20, 33, 36, 46, 54, 71 und 90) kann ebenfalls zur Resistenz gegenüber Ritonavir beitragen. Im Allgemeinen kann eine Akkumulation von Mutationen, die mit Ritonavir-Resistenzen assoziiert sind, das Ansprechen anderer Proteaseinhibitoren reduzieren. Die Fachinformationen anderer Proteaseinhibitoren oder offiziell verfügbare kontinuierliche Informationen sollten für spezifische Informationen zu Protease-Mutationen, die mit einem reduzierten Ansprechen assoziiert sind, herangezogen werden.

#### Klinisch-pharmakodynamische Angaben

Die Wirkung von Ritonavir (Monotherapie oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) auf biologische Marker zur Messung der Krankheitsaktivität, wie z. B. die Anzahl der CD4-Zellen und viraler RNS im Serum, wurden in mehreren Studien an HIV-1-Patienten untersucht. Die nachfolgend genannten sind die wichtigsten Studien.

#### Anwendung bei Erwachsenen

Eine kontrollierte Studie (1996 beendet) mit Ritonavir als Zusatztherapie („add-on“) bei HIV-1-positiven Patienten, die ausgiebig mit Nukleosidanaloga vorbehandelt waren und eine CD4-Zahl von  $\leq 100$  Zellen/ $\mu$ l aufwiesen, ergab einen Rückgang der Mortalität sowie der AIDS-definierenden Ereignisse. Bei der mit Ritonavir behandelten Gruppe betrug die durchschnittliche Abweichung des anfänglichen HIV-RNS-Spiegels unter 16-Wochen-Therapie  $-0,79 \log_{10}$  (maximaler durchschnittlicher Rückgang:  $1,29 \log_{10}$ ) im Vergleich zu  $-0,01 \log_{10}$  bei der Kontrollgruppe. Am häufigsten wurden in dieser Studie die Nukleoside Zidovudin, Stavudin, Didanosin und Zalcitabin verabreicht.

In einer Studie (1996 beendet) mit weniger fortgeschrittenen HIV-1-positiven Patienten (CD4-Zahl 200–500 Zellen/ $\mu$ l) ohne antiretrovirale Vorbehandlung, wies Ritonavir in Kombinationstherapie mit Zidovudin sowie

**Norvir® 100 mg  
Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

in Monotherapie eine Verminderung des Viruspiegels im Plasma sowie einen CD4-Zellanstieg auf. Bei der mit Ritonavir behandelten Gruppe betrug unter 48-Wochen-Therapie die durchschnittliche Abweichung der HIV-RNS-Spiegel  $-0,88 \log_{10}$  im Vergleich zu  $-0,66 \log_{10}$  bei der mit Ritonavir und Zidovudin behandelten Gruppe und  $-0,42 \log_{10}$  in der Monotherapie mit Zidovudin.

Im Hinblick auf die Dauer der Behandlung mit Ritonavir sollte der Viruspiegel wegen des möglichen Auftretens einer Resistenz berücksichtigt werden, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben.

**Anwendung bei Kindern**

In einer offenen Studie (1998 beendet) mit HIV-infizierten, klinisch stabilen Kindern ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,03$ ) in den feststellbaren RNA-Spiegeln zugunsten einer Dreierkombination (Ritonavir, Zidovudin und Lamivudin) nach 48 Wochen Behandlungsdauer.

In einer 2003 beendeten Studie erhielten 50 HIV-infizierte, Proteaseinhibitor- und Lamivudin-naive Kinder im Alter zwischen 4 Wochen und 2 Jahren Ritonavir 350 oder 450 mg/m<sup>2</sup> alle 12 Stunden zusammen mit Zidovudin 160 mg/m<sup>2</sup> alle 8 Stunden und Lamivudin 4 mg/kg alle 12 Stunden. In der Intention-to-treat-Analyse wiesen nach 16 bzw. 104 Wochen 72 % bzw. 36 % der Patienten eine Viruslast  $\leq 400$  Kopien/ml auf. Das Ansprechen war in beiden Dosierungen und in allen Altersgruppen ähnlich.

In einer im Jahr 2000 beendeten Studie erhielten 76 HIV-1-infizierte, Proteaseinhibitor-naive und Lamivudin- und/oder Stavudin-naive Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren alle 12 Stunden 350 oder 450 mg/m<sup>2</sup> Ritonavir zusammen mit Lamivudin und Stavudin. In der Intention-to-treat-Analyse erreichten 50 % bzw. 57 % der Patienten in der Gruppe der 350- bzw. 450-mg/m<sup>2</sup>-Dosierung eine Reduzierung der HIV-1-RNA im Plasma auf  $\leq 400$  Kopien/ml in Woche 48.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Absorption

Zurzeit gibt es keine intravenöse Ritonavirformulierung, so dass die Höhe der Absorption und die absolute Bioverfügbarkeit bisher nicht bestimmt werden konnten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ritonavir wurden in Mehrfachdosisstudien

an HIV-infizierten, erwachsenen Probanden im nüchternen Zustand untersucht. In den Mehrfachdosisstudien war die Ritonavirkumulation aufgrund der zeit- und dosisabhängigen Erhöhung der Clearance (Cl/F) etwas niedriger als die aus den Einzeldosisstudien berechneten Werte. Die Ritonavir- $C_{trough}$  zeigt eine zeitabhängige Abnahme, die durch mögliche Enzyminduktion verursacht wird. Die  $C_{trough}$ -Abnahme stabilisiert sich jedoch nach 2 Wochen. Die Zeit zum Erreichen der  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) blieb bei steigender Dosis nach 4 h konstant. Die durchschnittliche renale Clearance betrug weniger als 0,1 l/h und verhielt sich relativ konstant über die gesamte Dosierungsbreite.

Die pharmakokinetischen Parameter, die mit verschiedenen Dosierungsschemata von Ritonavir allein beobachtet wurden, sind in der unten stehenden Tabelle aufgelistet.

Auswirkung von Nahrung auf die Absorption

Die Gabe einer einzelnen 100-mg-Dosis von Ritonavir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zusammen mit einer Mahlzeit mit mäßigem Fettanteil (617 kcal, 29 % Fettanteil) war mit einer durchschnittlichen Abnahme von 23 % und 39 % der Ritonavir  $AUC_{inf}$  bzw.  $C_{max}$  assoziiert, abhängig von einer Nahrungsaufnahme. Die Einnahme einer Mahlzeit mit hohem Fettanteil (917 kcal, 60 % Fettanteil) war mit einer durchschnittlichen Abnahme von 32 % und 49 % der Ritonavir  $AUC_{inf}$  bzw.  $C_{max}$  assoziiert, abhängig von einer Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen ( $V_B/F$ ) von Ritonavir beträgt ca. 20–40 l nach einer Einzeldosis von 600 mg. Die Eiweißbindung von Ritonavir im menschlichen Plasma beträgt ca. 98–99 % und ist im gesamten Konzentrationsbereich von 1,0–100 µg/ml konstant. Ritonavir bindet sowohl an das humane saure alpha-1-Glycoprotein (AAG) als auch an humanes Serumalbumin (HSA) mit vergleichbaren Affinitäten.

Untersuchungen zur Gewebeverteilung mit <sup>14</sup>C-markiertem Ritonavir bei Ratten zeigten, dass die höchsten Konzentrationen von Ritonavir in Leber, Nebennieren, Pankreas, Nieren und Schilddrüse vorlagen. Die in den Lymphknoten von Ratten gemessenen Gewebe-Plasma-Quotienten von ca. 1 lassen darauf schließen, dass sich Ritonavir auch im Lymphgewebe verteilt. In das Gehirn tritt Ritonavir nur geringfügig über.

Biotransformation

Es wurde festgestellt, dass Ritonavir in hohem Maße in der Leber durch Cytochrom P450, in erster Linie das CYP3A-Isoenzym und in geringerem Ausmaß durch CYP2D6, metabolisiert wird. Tierexperimentelle sowie *In-vitro*-Untersuchungen mit Mikrosomen aus der menschlichen Leber wiesen nach, dass Ritonavir in erster Linie einem oxidativen Stoffwechsel unterliegt. Beim Menschen wurden vier Stoffwechselprodukte von Ritonavir identifiziert. Das Stoffwechselprodukt der Isopropylthiazol-Oxidation (M-2) ist der Hauptmetabolit, dessen antivirale Wirkung mit der Muttersubstanz vergleichbar ist. Die Blutspiegelkurve (AUC) des Stoffwechselproduktes M-2 betrug jedoch ca. 3 % der AUC der Muttersubstanz.

Niedrige Ritonavir-Dosen zeigten profunde Wirkungen auf die Pharmakokinetik anderer Proteaseinhibitoren (und anderer Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden). Andere Proteaseinhibitoren können die Pharmakokinetik von Ritonavir beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Untersuchungen am Menschen mit radioaktiv markiertem Ritonavir zeigten, dass die Ausscheidung von Ritonavir in erster Linie über das hepatobiliäre System erfolgt. Ca. 86 % der radioaktiv markierten Substanz wurden im Stuhl wiedergefunden, vermutlich handelt es sich bei einem Teil davon um nicht absorbierte Substanz. In diesen Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Ausscheidung von Ritonavir über die Niere von untergeordneter Bedeutung ist. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen in tierexperimentellen Studien überein.

Besondere Patientengruppen

Zwischen Männern und Frauen wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede der Blutspiegelkurve (AUC) bzw. der  $C_{max}$  beobachtet. Die pharmakokinetischen Parameter von Ritonavir standen in keinem statistisch bedeutsamen Zusammenhang mit dem Körpergewicht oder der fettfreien Körpermasse. In Abwesenheit anderer Proteaseinhibitoren war die Ritonavir-Plasmaexposition bei Patienten zwischen 50 und 70 Jahren bei einer Dosierung von 100 mg oder höher in Kombination mit Lopinavir vergleichbar mit der von jüngeren Erwachsenen.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Nach der Mehrfachgabe von Ritonavir an gesunde Probanden (500 mg zweimal täglich) und Probanden mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A und B, 400 mg zweimal täglich) war die Ritonavir-Konzentration nach Normalisierung der Dosis zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Die pharmakokinetischen Parameter von Ritonavir wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Da jedoch die Ausscheidung von Ritonavir über die Niere vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Veränderung in der Gesamt-Clearance zu erwarten.

**Ritonavir-Dosierungsschema**

	100 mg einmal täglich	100 mg zweimal täglich <sup>1</sup>	200 mg einmal täglich	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
$C_{max}$ (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
$C_{trough}$ (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$AUC_{12 \text{ oder } 24}$ (µg · h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (h)	~ 5	~ 5	~ 4	~ 8	~ 3 bis 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Die Werte sind als geometrische Mittelwerte angegeben.

Anmerkung: Ritonavir wurde für alle aufgeführten Dosierungseinheiten nach dem Essen eingenommen.



**Kinder**

Es wurden pharmakokinetische Untersuchungen von Ritonavir bezüglich der Parameter im Fließgleichgewicht bei HIV-infizierten Kindern, die älter als 2 Jahre waren, durchgeführt, die zweimal täglich 250 bis 400 mg Ritonavir/m<sup>2</sup> erhielten. Die Ritonavir-Konzentrationen, die nach Gabe von zweimal täglich 350 bis 400 mg Ritonavir/m<sup>2</sup> bei Kindern erreicht wurden, waren mit denen von erwachsenen Patienten, die zweimal täglich 600 mg Ritonavir (etwa 330 mg Ritonavir/m<sup>2</sup>) erhielten, vergleichbar. In allen Dosierungsgruppen war die orale Clearance (Cl/F/m<sup>2</sup>) von Ritonavir bei Kindern über 2 Jahre ungefähr 1,5- bis 1,7-mal schneller als bei Erwachsenen.

Es wurden pharmakokinetische Untersuchungen von Ritonavir im Fließgleichgewicht bei HIV-infizierten Kindern, die jünger als 2 Jahre waren, durchgeführt, die zweimal täglich 350 bis 450 mg/m<sup>2</sup> erhielten. Die Ritonavir-Konzentrationen in dieser Studie waren sehr unterschiedlich und etwas geringer als bei Erwachsenen, die 600 mg (ungefähr 330 mg/m<sup>2</sup>) zweimal täglich erhielten. In allen Dosierungsgruppen sank die orale Clearance (Cl/F/m<sup>2</sup>) mit zunehmendem Alter. Bei Kindern, die jünger als 3 Monate waren, sank diese um durchschnittlich (Median) 9,0 l/h/m<sup>2</sup>, bei Kindern zwischen 3 und 6 Monaten um 7,8 l/h/m<sup>2</sup> und bei Kindern zwischen 6 und 24 Monaten um 4,4 l/h/m<sup>2</sup>.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe erwiesen sich Leber, Netzhaut, Schilddrüse und Nieren als die wichtigsten Zielorgane. Die Leberveränderungen betrafen die Leberzellen, das Gallensystem und die Phagozyten und gingen mit einem Anstieg der Leberenzyme einher. Eine Hyperplasie des Netzhautpigmentepithels und eine Netzhautdegeneration wurden in allen Untersuchungen an Nagern, die mit Ritonavir durchgeführt wurden, festgestellt, nicht aber bei Hunden. Untersuchungen der Ultrastruktur lassen darauf schließen, dass diese Netzhautveränderungen Folgeerscheinungen einer Phospholipidose sind. Klinische Untersuchungen lieferten jedoch keine Hinweise auf durch die Prüfsubstanz induzierte Augenveränderungen beim Menschen. Sämtliche Veränderungen an der Schilddrüse waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel. Klinische Untersuchungen am Menschen ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests. Bei Ratten wurden Nierenveränderungen wie z. B. eine Degeneration der Nierenkanälchen, chronische Entzündung und Proteinurie festgestellt, die jedoch vermutlich auf speziespezifische, spontane Erkrankungen zurückzuführen sind. Darüber hinaus wurden in klinischen Studien keine klinisch relevanten Nierenveränderungen festgestellt.

Die in Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryoletalität, reduziertes fötales Körpergewicht, Verzögerungen der Ossifikation und viszerale Veränderungen einschließlich verzögerter Hodendescensus) trat hauptsächlich bei einer maternaltoxischen Dosis auf. Die Entwicklungstoxizität

bei Kaninchen (Embryoletalität, verminderte Wurfgröße und reduziertes fötales Körpergewicht) trat bei einer maternaltoxischen Dosis auf.

In den bisher durchgeführten *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen, wie Ames-Test mit *S. typhimurium* und *E. coli*, Mäuse lymphomtest, Mausmikronucleustest und Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten, erwies sich Ritonavir weder als mutagen noch als klastogen.

Langzeitkanzerogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten lassen ein für diese Arten spezifisches Tumorpotential erkennen, welches für den Menschen aber als nicht relevant angesehen werden kann.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Copovidon  
Sorbitanlaurat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate.

Nach Beimischung mit Nahrung oder Flüssigkeit wie in Abschnitt 4.2 beschrieben: innerhalb von 2 Stunden aufbrauchen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Polyethylen/Aluminium/Polyethylenterephthalat-Folienbeutel. 30 Beutel pro Falt-schachtel. Verpackt mit einem Mixbecher und zwei kalibrierten 10-ml-Dosierspritzen.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Für Details zur Zubereitung und Gabe des Norvir Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen weisen Sie den Patienten oder die Betreuungsperson auf die Angaben in der Packungsbeilage, Abschnitt 3, hin.

Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln

- Schütten Sie den gesamten Inhalt des Beutels über einen kleinen Teil eines breiigen Lebensmittels (z. B. Apfelbrei oder Vanillepudding). Die Mischung muss innerhalb von 2 Stunden verabreicht werden.

Einnahme zusammen mit Flüssigkeit

Der gesamte Inhalt des Beutels sollte in 9,4 ml Flüssigkeit (Wasser, Schokomilch oder Säuglingsmilchnahrung) aufgelöst werden, wodurch eine Konzentration von 10 mg/ml entsteht. Der Patient/die Betreuungsperson sollte angewiesen werden, folgende Hinweise zu beachten:

- Die Spritze und der Mixbecher sollten in warmem Wasser und Geschirrspülmittel gewaschen, dann abgespült und vor der ersten Anwendung an der Luft getrocknet werden.

- Ziehen Sie mit der mitgelieferten Spritze 9,4 ml Flüssigkeit auf, entfernen Sie die Luftblasen und geben Sie die Flüssigkeit in den Mixbecher. Jedes Abmessen sollte mit der Spritze in ml erfolgen.
- Schütten Sie den gesamten Inhalt eines Beutels (100 mg) in den Mixbecher.
- Schließen Sie den Deckel und schütteln Sie den Becher fest für mindestens 90 Sekunden, bis sich alle Klümpchen gelöst haben.
- Lassen Sie die Flüssigkeit für 10 Minuten stehen, damit sich die Luftblasen auflösen.
- Verwenden Sie die mitgelieferte Dosierspritze um das verschriebene Volumen in ml abzumessen und zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2). Vergewissern Sie sich, dass keine Luftblasen mehr vor der Verabreichung vorhanden sind.
- Sobald das Pulver vermischt ist, muss die zubereitete Suspension innerhalb von 2 Stunden eingenommen werden.
- Entsorgen Sie die Reste aus dem Mixbecher.
- Die Dosierspritze und der Mixbecher sollten nach Gebrauch sofort mit warmem Wasser und Spülmittel gereinigt werden.
- Falls die Spritze zerbricht oder schwierig bei der Handhabung ist, sollte sie weggeworfen und eine neue verwendet werden.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/009

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. August 1996

Datum der letzten Verlängerung:  
26. August 2006

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt