

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norvir 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, oval mit  und „NK“-Prägung.

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, Art und Dauer der Anwendung

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

Ritonavir Filmtabletten zum Einnehmen sollten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Norvir Filmtabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

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:

Anwendung bei Erwachsenen:

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 1000 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (ART).

Bei ART-naïven 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 1000 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-naïven Patienten angewendet werden).

Darunavir 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich bei antiretrovi-

ral vorbehandelten Patienten (ART). Darunavir 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 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-naïven Patienten.

Anwendung bei Kindern: 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. Norvir wird für Kinder unter 2 Jahren aufgrund unzureichender Daten zu Verträglichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

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.

Genaue 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. Genaue Empfehlungen für die Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind abhängig von den gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren. Genaue Dosierungsangaben für diese Patientengruppe sind der Fachinformation des jeweils gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitors zu entnehmen.

Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel

Anwendung bei Erwachsenen: Die empfohlene Dosis für Norvir Filmtabletten zum Einnehmen beträgt 600 mg (6 Tabletten) zweimal täglich (Gesamtdosis 1200 mg pro Tag).

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 Tabletten) zweimal täglich begonnen und in 100-mg-Schritten (1 Tablette) 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.

Anwendung bei Kindern (Kinder über 2 Jahre): Für Kinder wird die Einnahme von Norvir in einer Dosis von 350 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich empfohlen und sollte 600 mg zweimal täglich nicht überschreiten. Es sollte mit einer Dosis von zweimal täglich 250 mg/m² Körperoberfläche begonnen werden, danach kann die Dosis in Abständen von 2 bis 3 Tagen jeweils um zweimal täglich 50 mg Ritonavir/m² Körperoberfläche gesteigert werden (bitte die Fachinformation von Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen beachten).

Bei älteren Kindern sollte bei der Erhaltungsdosis der Lösung zum Einnehmen die Umstellung auf Tabletten erwogen werden.

Umstellung von der Lösung zum Einnehmen auf die Tabletten bei Kindern:

Dosierung Lösung	Dosierung Tabletten
175 mg (2,2 ml) zweimal täglich	200 mg morgens und 200 mg abends
350 mg (4,4 ml) zweimal täglich	400 mg morgens und 300 mg abends
437,5 mg (5,5 ml) zweimal täglich	500 mg morgens und 400 mg abends
525 mg (6,6 ml) zweimal täglich	500 mg morgens und 500 mg abends

Norvir wird für Kinder unter 2 Jahren aufgrund unzureichender Daten zu Verträglichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

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).

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

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 Protea-

Norvir® 100 mg Filmtabletten



seinhemoren 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 Inhi-

bitor 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 Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Rationale
Erhöhte oder erniedrigte Spiegel der Begleitmedikation		
α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotension führen können (siehe Abschnitt 4.5).
Analgetika	Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen. Dadurch wird das Risiko einer schweren Atemdepression oder von hämatologischen Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.
Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, 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).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien durch diese Arzneimittel erhöht.
Antituberkulotika	Rifabutin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel (600 mg zweimal täglich) 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 als Wirkstoff zur Verbesserung der Pharmakokinetik und Rifabutin siehe Abschnitt 4.5.
Antipsychotika/ Neuroleptika	Clozapin, Pimozid Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können zu Bewusstlosigkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylegonovin	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.
HMG-CoA-Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko von Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht (siehe Abschnitt 4.5).
PDE5-Hemmer	Avanafil Sildenafil Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Kontraindiziert nur, wenn es 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). Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 unter „Gleichzeitige Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion“. 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 Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik und anderer Proteaseinhibitoren müssen die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen der jeweiligen Fachinformation dieser Arzneimittel 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 hämophilen 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. Hämophile Patienten müssen daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter: Während einer antiretroviral 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-Therapie Richtlinien 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. Patienten mit diesen Anzeichen oder Symptomen sollten untersucht werden. Bei einer Pankreatitis-Diagnose muss die Behandlung mit Norvir unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: 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) im Zusammenhang mit einem Immun-Reaktivierungs-Syndrom wurde berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabel und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen.

Lebererkrankungen: Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung dürfen Ritonavir nicht einnehmen. Patienten mit einer stabilen, schweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh Stadium C) ohne Dekompensation 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 antiretroviralen 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.

Genaue Dosierungsangaben für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen entnehmen Sie bitte den entsprechenden Fachinformationen der jeweiligen gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren (siehe auch Abschnitt 4.2).

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

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 Gelenksbeschwerden 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 liegt, 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. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil mit Ritonavir ist bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Norvir® 100 mg Filmtabletten



HMG-CoA-Reduktasehemmer: Die HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastatin und Lovastatin werden überwiegend über CYP3A metabolisiert. Somit wird wegen eines erhöhten Myopathie-Risikos (einschließlich Rhabdomyolyse) die gleichzeitige Gabe von Ritonavir mit Simvastatin und Lovastatin nicht empfohlen. Wird Ritonavir zusammen mit Atorvastatin, das in geringerem Maße durch CYP3A metabolisiert wird, verabreicht, so ist Vorsicht geboten und reduzierte Dosen sollten in Erwägung gezogen werden. 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, wird Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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).

Bedaquilin: Starke CYP3A4-Inhibitoren wie Proteasehemmer 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).

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 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 besitzen.

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

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 (Herzerkrankungen, 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 Reyataz.

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 Norvir und Arzneimitteln, die primär über CYP3A4 metabolisiert werden, können die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen und in der Folge die therapeutischen 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 5 „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 gleich-

zeitig 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 unten 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 unten aufgeführt.

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

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 Medikamente 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 H₂-Rezeptorantagonisten: Protonenpumpenhemmer und H₂-Rezeptorantagonisten (z.B. Omeprazol oder Ranitidin) können die Serumkonzentrationen von gleichzeitig eingenommenen Proteaseinhibitoren erniedrigen.

Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit Proteaseinhibitoren

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir ²	↑ 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. Norvir Lösung zum Einnehmen darf nicht zusammen mit Amprenavir Lösung zum Einnehmen an Kinder verabreicht werden, da wegen der sonstigen Bestandteile in den beiden Darreichungsformen die Gefahr einer Toxizität besteht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Agenerase.					
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11fach
			Atazanavir ¹	↑ 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 in vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Reyataz.					
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 Prezista.					
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 Telzir.					
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir ³	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 q12h	400 q12h	Indinavir ³	↔	↑ 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	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 bis 39 %	ND
	750, einfach	500 q12h	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			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.					

Fortsetzung Tabelle von Seite 5

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C _{min}
Saquinavir	1000 q12h	100 q12h	Saquinavir ⁴	↑ 15fach	↑ 5fach
			Ritonavir	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Saquinavir ⁴	↑ 17fach	ND
			Ritonavir	↔	↔
<p>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 1000 mg zweimal täglich werden über einen Zeitraum von 24 Stunden Saquinavirspiegel erreicht, die gleich oder höher sind als die, die mit Saquinavir 1200 mg dreimal täglich ohne Ritonavir erreicht werden.</p> <p>In einer klinischen Studie, die die Wechselwirkungen von 600 mg Rifampicin einmal täglich und 1000 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.</p> <p>Auf Grund des Risikos einer schweren Lebertoxizität dürfen Saquinavir/Ritonavir nicht zusammen mit Rifampicin angewendet werden.</p> <p>Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Inivrase oder Fortovase.</p>					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑ 11fach	↑ 29fach
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
<p>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.</p> <p>Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Aptivus.</p>					

ND: nicht untersucht

1. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Atazanavir 400 mg einmal täglich.
2. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Amprenavir 1200 mg zweimal täglich.
3. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Indinavir 800 mg dreimal täglich.
4. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Saquinavir 600 mg dreimal täglich.

Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit antiretroviralen Arzneimitteln – anderen als Proteaseinhibitoren

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C _{min}
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 ¹	↔	↔
			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 Celsentri.					
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 verabreichte Arzneimittel

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 _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Alpha ₁ -Adrenorezeptor-Antagonist				
Alfuzosin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Amphetamin-Derivate				
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).			
Analgetika				
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, Piroxicam, Propoxyphen Fentanyl	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Pethidin, Piroxicam und Propoxyphen erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). 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 ¹	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 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.			
Antiarrhythmika				
Amiodaron, Bepridil, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Encainid, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (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 zur 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).				
Antiasthmatika				
Theophyllin ¹	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.				
Arzneimittel gegen Krebserkrankungen				
Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin	Die Serumkonzentrationen können bei gleichzeitiger Einnahme mit Ritonavir ansteigen und möglicherweise die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.			
Antikoagulantien				
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.				
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, einfache Dosis	400 q12h	↑ 9 % ↓ 33 %	↓ 9 % ↔
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.				

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle von Seite 7

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 _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Antikonvulsiva				
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.			
Antidepressiva				
Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Desipramin, 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 _{max} 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.			
Arzneimittel gegen Gicht				
Colchicin	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir wird ein Ansteigen der Colchicin-Konzentrationen erwartet.			
Antihistaminika				
Astemizol, Terfenadin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (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.			
Antinfektiva				
Fusidinsäure	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Rifabutin ¹	150 täglich	500 q12h	↑ 4fach	↑ 2,5fach
25-O-desacetyl- Rifabutin-Metabolit			↑ 38fach	↑ 16fach
	Aufgrund des mehrfachen Anstiegs der AUC von Rifabutin ist die gleichzeitige Einnahme von Rifabutin zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel kontraindiziert (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 200 q12h	400 q12h 100 q12h	↓ 82 % ↓ 39 %	↓ 66 % ↓ 24 %
	Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel und Voriconazol ist wegen der Erniedrigung der Voriconazol-Konzentrationen kontraindiziert (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.			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle von Seite 8

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 _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Antinfektiva				
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 siehe 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.			
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 ²	800/160, einfache Dosis	500 q12h	↓ 20 % ↑ 20 %	↔
	Eine Dosierungsänderung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung ist nicht notwendig.			
Antipsychotika/Neuroleptika				
Clozapin, Pimozid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (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 (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 kontraindiziert, da sie die in Zusammenhang mit Quetiapin bestehende Toxizität erhöhen kann.			
Beta-2-Agonist (langanhaltend)				
Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4 und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Salmeterol erwartet. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.			
Kalziumantagonisten				
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.			
Endothelin-Antagonisten				
Bosentan	Die gleichzeitige Einnahme von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale Bosentan Steady-State-Konzentrationen (C _{max}) und die Blutspiegelkurve (AUC) erhöhen.			
Ergotamine				
Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Ergotaminen erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel				
Cisaprid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Cisaprid erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle von Seite 9

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 _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
HCV-Protease-Inhibitor				
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.			
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren				
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 kontraindiziert (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.			
Hormonelle Kontrazeptiva				
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).			
Immunsuppressiva				
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.			
Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)				
Avanafil	50, einfache Dosis	600 q12h	↑ 13fach	↑ 2,4fach
	Die gleichzeitige Einnahme von Avanafil und Ritonavir ist kontraindiziert (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 kontraindiziert (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 oder die Packungsbeilage von Tadalafil.			
Vardenafil	5, einfache Dosis	600 q12h	↑ 49fach	↑ 13fach
	Die gleichzeitige Einnahme von Vardenafil und Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Sedativa/Beruhigungsmittel				
Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral und parenteral verabreichtes Midazolam und Triazolam	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (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 Intensiv-Station 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.			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle von Seite 10

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 _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Sedativa/Beruhigungsmittel				
Triazolam	0,125, einfache Dosis	200, 4 Dosen	↑ > 20fach	↑ 87 %
	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Triazolam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Pethidin	50, orale einfache Dosis	500 q12h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpethidin-Metabolit			↑ 47 %	↑ 87 %
Alprazolam	Die Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist kontraindiziert 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.			
	1, Einfachdosis	200 q12h, 2 Tage 500 q12h, 10 Tage	↑ 2,5fach ↓ 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.			
Schlafmittel				
Zolpidem	5	200, 4 Dosen	↑ 28 %	↑ 22 %
	Bei sorgfältiger Überwachung auf übermäßige sedative Auswirkungen kann Zolpidem zusammen mit Ritonavir eingenommen werden.			
Rauchentwöhnung				
Bupropion	150	100 q12h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 q12h	↓ 66 %	↓ 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.			
Steroide				
Fluticasonpropionat, wässriges Nasenspray	200 µg qd	100 q12h	↑ ~350fach	↑ ~25fach
	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), 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.			
ND: nicht untersucht				
1. Basierend auf einem Parallelgruppenvergleich.				
2. Sulfamethoxazol wurde zusammen mit Trimethoprim verabreicht.				

Weitere Informationen hinsichtlich des Einflusses bei gleichzeitiger Einnahme von säurereduzierenden Arzneimitteln siehe die Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren.

Basierend auf Interaktionsstudien, die mit Ritonavir-geboosteten 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

Eine begrenzte Anzahl (> 800) schwangerer Frauen war während der Schwangerschaft Ritonavir ausgesetzt; eine sehr begrenzte Zahl (< 300) war während des ersten Trimes-

ters 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 limitierten Daten weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten, verglichen mit der beobachteten Rate aus Fehlbildungsregistern, hin.

Tierexperimentelle Daten zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Norvir in der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen das Risiko für den Fötus überwiegt.

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

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die Ausscheidung in die Milch wurde nicht in Tierversuchen untersucht, jedoch zeigte eine an Ratten durchgeführte Studie einige Wirkungen auf die Entwicklung der Nachkommenschaft während der Laktation, die mit der Ausscheidung von Ritonavir in die Milch bei dieser Tierart in Zusammenhang zu bringen sind. HIV-infizierte Mütter sollten nicht stillen, um unter allen Umständen eine Übertragung der HIV-Infektion auf ihre Kinder zu vermeiden.

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 Benommenheit und Schwindel bekannte Nebenwirkungen von Ritonavir sind.

4.8 Nebenwirkungen

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 allein 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.

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 > 1/10; häufig > 1/100 bis < 1/10; gelegentlich > 1/1000 bis < 1/100; selten > 1/10 000 bis < 1/1000; nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht bewertet werden).

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

Siehe Tabelle auf Seite 13

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 antiretroviral 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) 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).

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

Es liegen nur eingeschränkte Erfahrungen bezüglich einer akuten Überdosierung von Ritonavir beim Menschen vor. Ein Patient, der bei klinischen Prüfungen 1500 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 beobachteten Vergiftungszeichen bestehen aus verminderter Aktivität, Ataxie, Atemnot und Zittern.

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 der Proteaseinhibitoren, die gleichzeitig verabreicht werden. Weitere Informationen zu der Wirksamkeit von Ritonavir auf den Metabolismus der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren siehe Abschnitt 4.5. Siehe auch die Fachinformationen der jeweiligen 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-Polypeptids 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.

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
Herzerkrankungen	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
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
Laborparameter	Häufig	Amylase erhöht, freies und Gesamtthroxin erniedrigt
	Gelegentlich	Glucose erhöht, Magnesium erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

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 QTc-Intervall bei 45 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95 % Konfidenzintervall) beim QTc des Placebos betrugen 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 QTc von ≥ 60 ms vom Ausgangswert oder ein QTc-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 viralen 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“) von

HIV-1-positiven Patienten, die ausgiebig mit Nukleosidanaloga vorbehandelt waren und eine CD4-Zahl von ≤ 100 Zellen/ μ 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/ μ l) ohne antiretrovirale Vorbehandlung, wies Ritonavir in Kombinationstherapie mit Zidovudin sowie in Monotherapie eine Verminderung des Virusspiegels 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 Virusspiegel 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/m² alle 12 Stunden zusammen mit Zidovudin 160 mg/m² alle 8 Stunden und Lamivudin 4 mg/kg alle 12 Stunden. In der ITT-Analyse wiesen nach 16 bzw. 104 Wochen 72 % bzw. 36 % der Patienten eine Viruslast ≤ 400 Kp/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/m² 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/m²-Dosierung eine Reduzierung der HIV-1-RNA im Plasma auf ≤ 400 Kopien/ml in Woche 48.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

Zur Zeit 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. Die Ritonavir-Plasmakonzentrationen nach Einmalgabe einer 100 mg Tablette sind vergleichbar mit einer 100 mg Weichkapsel, wenn sie zu einer Mahlzeit eingenommen wurden.

Siehe Tabelle

Auswirkung von Nahrung auf die Absorption:

Die Bioverfügbarkeit der Norvir Tablette wird leicht erniedrigt, wenn sie zu einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Einmalgabe einer 100 mg Norvir Tablette zusammen mit einer Mahlzeit mit mäßigem Fettanteil (857 kcal, 31 % der Kalorien aus dem Fettanteil) oder eine Mahlzeit mit hohem Fettanteil (907 kcal, 52 % der Kalorien aus dem Fettanteil) war mit einer mittleren Abnahme der Ritonavir-AUC und C_{max} von 20 %–23 % verbunden.

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 betrug ca. 98–99 % und ist im gesamten Konzentrationsbereich von 1,0–100 μ g/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 ¹⁴C-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.

Metabolismus:

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.

Ritonavir-Dosierungsschema

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

¹ Die Werte sind als geometrische Mittelwerte angegeben.

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

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 Class 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.

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/m² erhielten. Die Ritonavir-Konzentrationen, die nach Gabe von zweimal täglich 350 bis 400 mg Ritonavir/m² bei Kindern erreicht wurden, waren mit denen von erwachsenen Patienten, die zweimal täglich 600 mg Ritonavir (etwa 330 mg Ritonavir/m²) erhielten, vergleichbar. In allen Dosierungsgruppen war die orale Clearance (Cl/F/m²) 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/m² erhielten. Die Ritonavir-Konzentrationen in dieser Studie waren sehr unterschiedlich und etwas geringer als bei Erwachsenen, die 600 mg (ungefähr 330 mg/m²) zweimal täglich erhielten. In allen Dosierungsgruppen sank die orale Clearance (Cl/F/m²) mit zunehmendem Alter. Bei Kindern, die jünger als 3 Monate waren, sank diese um durchschnittlich (Median) 9,0 l/h/m², bei Kindern zwischen 3 und 6 Monaten um 7,8 l/h/m² und bei Kindern zwischen 6 und 24 Monaten um 4,4 l/h/m².

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 speziesspezifische, spontane Erkrankungen zurückzuführen sind. In klinischen Studien wurden außerdem 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*, Mäuselymphomtest, 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

Tablette:
Copolydon
Sorbitanlaurat
Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearylformurat

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Hypromellose
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalflasche aufbewahren zum Schutz vor Feuchtigkeit.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Norvir Tabletten sind in weißen Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), verschlossen durch Polypropylendeckel, erhältlich.

Norvir Tabletten sind in 3 Packungsgrößen erhältlich:

- 1 Flasche mit 30 Tabletten
- 1 Flasche mit 60 Tabletten
- Mehrstückpackung zu 90 (3 Flaschen zu je 30) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/016/005-007

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

Dezember 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel erhalten Sie im Internet auf der Homepage der europäischen Arzneimittelagentur unter: <http://www.ema.europa.eu>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt