

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 „NK“-Prägung auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsbereiche**

Ritonavir ist als pharmakokinetischer Booster von gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren im Rahmen einer antiretroviroalen Kombinationstherapie bei Patienten mit einer Infektion durch das Humane Immunodefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) angezeigt (Erwachsene und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Dosierung und Art 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.

Dosierung

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

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

Erwachsene

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.

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

Darunavir 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich bei antiretroviroal vorbehandelten Patienten (ART). Darunavir 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich kann bei manchen antiretroviroal vorbehandelten Patienten (ART) angewendet werden. Weitere Informationen zur einmal täglichen Dosierung bei antiretroviroal vorbehandelten Patienten (ART) entnehmen Sie bitte der Fachinformation zu Darunavir.

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

Kinder und Jugendliche

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

Besondere Patientengruppen**Ältere**

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

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 von Ritonavir erwartet.

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.

Kinder

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung darf Ritonavir nicht verordnet werden.

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Ritonavir ein potentieller Inhibitor der CYP3A- und CYP2D6-vermittelten Biotransformation ist. Der enzymmodulierende Effekt von Ritonavir kann dosisabhängig sein (siehe Abschnitt 5.1). 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.

Siehe Tabelle unten

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Rationale
Erhöhte oder erniedrigte Spiegel der Begleitmedikation		
α ₁ -Adrenorezeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotonie führen können (siehe Abschnitt 4.5).
Analgetika	Pethidin, Propoxyphen	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin und Propoxyphen. Dadurch wird das Risiko einer schweren Atemdepression oder von hämatologischen Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.
Antianginöse Arzneimittel	Ranolazin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ranolazin. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel gegen Krebserkrankungen	Neratinib	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Neratinib. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen einschließlich einer Hepatotoxizität erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
	Venetoclax	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Venetoclax. Bei der Dosisinitiierung und während der Dosis-Titrationssphase erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Tumolysesyndroms (siehe Abschnitt 4.5).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 2

Norvir® 100 mg Filmtabletten

abbvie

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Rationale
Erhöhte oder erniedrigte Spiegel der Begleitmedikation		
Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin. Dadurch wird das Risiko von Arrhythmien oder anderen schweren Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.
Antibiotika	Fusidinsäure	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure und Ritonavir.
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Mögliche schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien durch diese Arzneimittel erhöht.
Antipsychotika/ Neuroleptika	Lurasidon Clozapin, Pimozid Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lurasidon. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). 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, Methylergonovin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ergotaminen führen zu akuter Ergotoxizität, gekennzeichnet durch periphere Vasospasmen und Ischämie.
GI-motilitätsmodifizierende Pharmaka	Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien durch dieses Arzneimittel erhöht.
Lipidmodifizierende Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase- hemmer Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP)	Lovastatin, Simvastatin Lomitapid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko von Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5).
PDE5-Hemmer	Avanafil Sildenafil Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Kontraindiziert, wenn es nur zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) angewendet werden soll. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dadurch erhöhtes Risiko für Sildenafil-assozierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). Zur gleichzeitigen Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion siehe Abschnitte 4.4 und 4.5. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Vardenafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Sedativa/Schlafmittel	Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendete Midazolam und Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendeten Midazolam und Triazolam. Dadurch wird das Risiko einer starken Sedierung und einer Atemdepression durch diese Arzneimittel erhöht. (Besondere Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam, siehe Abschnitt 4.5.)
Erniedrigte Ritonavir-Spiegel		
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten, aufgrund des Risikos erniedrigter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirksamkeit von Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

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

Ritonavir wird als pharmakokinetischer Verstärker zusammen mit anderen Proteaseinhibitoren eingesetzt. Für die vollständigen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die für den jeweiligen Proteaseinhibitor relevant sind, sollte daher unbedingt die Fachinformation des jeweiligen Proteaseinhibitors konsultiert werden.

Ritonavir kann keine Heilung der HIV-1-Infektion oder von AIDS bewirken. Patienten, die Ritonavir oder eine andere antiretrovirale Therapie einnehmen, können weiterhin an opportunistischen Infektionen und anderen Krankheiten, die mit der HIV-1-Infektion in Verbindung stehen, erkranken. Daher sollten die Patienten unter sorgfältiger klinischer

Beobachtung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit HIV-assozierten Erkrankungen haben.

Patienten mit Begleiterkrankungen**Patienten mit chronischer Diarrhoe oder Malabsorption**

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

mit bestehender Nierenfunktionsstörung ratsam, die Nierenfunktion zu kontrollieren.

Hämophilie

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

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien 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 Ritonavir unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom

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

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

Lebererkrankungen

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

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer aktiver Hepatitis, zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Anomalien der Leberfunktion und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Thera-

pie 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 von Ritonavir erwartet (siehe auch Abschnitt 4.2).

Im Zusammenhang mit der klinischen Anwendung von Tenofovirdisoproxifumarat (TDF) 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 Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

PR-Intervall-Verlängerung

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

Wechselwirkungen mit anderen ArzneimittelnHIV-Proteaseinhibitoren, die zusammen mit Ritonavir verabreicht werden

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.

Tipranavir

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

Geringere Ritonavir-Dosen als 200 mg zweimal täglich sollten wegen möglicher

Änderungen im Wirksamkeitsprofil dieser Kombination nicht angewendet werden.

Fosamprenavir

Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir zusammen mit Ritonavir in einer höheren Dosierung als 100 mg zweimal täglich ist nicht untersucht worden. 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 worden. 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 Atazanavir.

Andere nicht antiretrovirale Arzneimittel, die zusammen mit Ritonavir verabreicht werden

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

PDE5-Hemmer

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

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Die HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastatin und Lovastatin werden überwiegend über 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 geringer-

Norvir® 100 mg Filmtabletten

rem Maße durch CYP3A metabolisiert wird, verabreicht, so ist Vorsicht geboten und reduzierte Dosen sollten in Erwägung gezogen werden. Es wurde über eine Erhöhung der Rosuvastatinexposition bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von 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).

Colchicin

Lebensbedrohliche Wechselwirkungen und Wechselwirkungen mit Todesfolge wurden von Patienten berichtet, die mit Colchicin und starken CYP3A-Inhibitoren wie Ritonavir (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5) behandelt wurden.

Digoxin

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

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

Bei Patienten, die bereits Ritonavir einnehmen, wenn Digoxin verordnet wird, sollte die Dosis-einstellung 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.

Ethinylestradiol

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 Fluticasol oder anderen Glucocortikoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, außer, wenn der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und

Suppression der Nebennierenfunktion, überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Trazodon

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

Rivaroxaban

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

Riociguat

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

Vorapaxar

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

Bedaquolin

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

Delamanid

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ritonavir weist eine hohe Affinität zu einigen Isoformen des Cytochrom P450 (CYP) auf und hemmt möglicherweise die Oxidation in der folgenden Reihenfolge: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Arzneimitteln, die primär über CYP3A metabolisiert werden, kann 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 gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren aufgeführt.

Arzneimittel, die die Ritonavir-Spiegel beeinflussen

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

Die Serumspiegel von Ritonavir können durch bestimmte gleichzeitig angewendete Arzneimittel beeinflusst werden (z. B. Phenytoin und Rifampicin). Diese Wechselwirkungen sind in der Tabelle ab Seite 5 vermerkt.

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Ritonavir beeinflusst werden

Interaktionen zwischen Ritonavir und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die keine Proteaseinhibitoren sind, und anderen nicht antiretroviralen Arzneimitteln werden in der Tabelle ab Seite 5 aufgeführt. Diese Liste ist nicht als abschließend oder umfassend anzusehen. Es sollten die jeweiligen Fachinformationen zu Rate gezogen werden.

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

Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit Proteaseinhibitoren

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C _{min}
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 bei vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Atazanavir.					
Darunavir	600, einfach	100 q12h	Darunavir	↑ 14fach	
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Darunavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Darunavir muss zusammen mit Ritonavir eingenommen werden, um die therapeutische Wirksamkeit sicherzustellen. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Darunavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Darunavir.				
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ 2,4fach	↑ 11fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir (von Fosamprenavir) infolge der CYP3A4-Hemmung. Zur Gewährleistung der therapeutischen Wirksamkeit muss Fosamprenavir zusammen mit Ritonavir verabreicht werden. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich nachgewiesen werden. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Fosamprenavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Fosamprenavir.				
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir ²	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Indinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht. Ein minimaler Nutzen der Ritonavir-vermittelten Verbesserung der Pharmakokinetik wird mit Dosierungen höher als 100 mg zweimal täglich erreicht. Das Risiko einer Nephrolithiasis kann sich bei Gabe einer Dosis von Ritonavir (100 mg zweimal täglich) zusammen mit Indinavir (800 mg zweimal täglich) erhöhen.					
Nelfinavir	1 250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 bis 39 %	ND
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.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑ 11fach	↑ 29fach
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Tipranavir infolge der CYP3A-Hemmung. Tipranavir muss zusammen mit einer niedrigen Dosis Ritonavir angewendet werden, um die therapeutische Wirkung sicherzustellen. Ritonavir-Dosen kleiner als 200 mg zweimal täglich dürfen nicht zusammen mit Tipranavir verabreicht werden, da sie möglicherweise die Wirksamkeit dieser Kombination verändern. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Tipranavir.					
ND: nicht untersucht 1. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Atazanavir 400 mg einmal täglich. 2. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Indinavir 800 mg dreimal täglich.					

Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit antiretroviren Arzneimitteln – anderen als Proteaseinhibitoren

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C _{min}
Maraviroc	100 q12h	100 q12h	Maraviroc	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Maraviroc infolge der CYP3A-Hemmung. Maraviroc kann zusammen mit Ritonavir eingenommen werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Maraviroc.					
Raltegravir	400 einfach	100 q12h	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer geringfügigen Abnahme der Raltegravir-Spiegel.					

Auswirkungen von Ritonavir auf nicht antiretrovirale, gemeinsam angewendete 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
Alpha₁-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).			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Norvir® 100 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle von Seite 5

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
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, Propoxyphen	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Norpethidin und Propoxyphen erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Fentanyl erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) bei gleichzeitiger Gabe von Fentanyl zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Methadon 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 von der klinischen Reaktion des Patienten auf die Methadon-Therapie muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.			
Morphin	Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung können die Morphinspiegel erniedrigt werden bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik.			
Antianginöse Arzneimittel				
Ranolazin	Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentrationen von Ranolazin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Ranolazin ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Antiarrhythmika				
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb 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 der Verbesserung der Pharmakokinetik beruhen. Der Anstieg der Digoxin-Spiegel bei mit Ritonavir behandelten Patienten kann sich mit der Zeit, nach erfolgter Induktion, abschwächen (siehe Abschnitt 4.4).			
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 und Kinaseinhibitoren				
Afatinib	20 mg, einfache Dosis 40 mg, einfache Dosis 40 mg, einfache Dosis	200 q12h/1h vorher 200 q12h/zusammen eingenommen 200 q12h/6h danach	↑ 48 % ↑ 19 % ↑ 11 %	↑ 39 % ↑ 4 % ↑ 5 %
	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und der akuten P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung von AUC und C _{max} ist abhängig vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Ritonavir (siehe Fachinformation Afatinib). Patienten sind auf Afatinib-assozierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			
Abemaciclib	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und Ritonavir sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als unvermeidbar angesehen wird, müssen die Empfehlungen zur Dosisanpassung in der Fachinformation zu Abemaciclib berücksichtigt werden. Patienten sind auf Abemaciclib-assozierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			
Apalutamid	Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Darüber hinaus können erhöhte Plasmakonzentrationen von Apalutamid zu schwerwiegenden Nebenwirkungen einschließlich Krampfanfällen führen, wenn Apalutamid gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Apalutamid wird nicht empfohlen.			
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Ritonavir. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assozierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			

Fortsetzung Tabelle von Seite 6

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
Arzneimittel gegen Krebskrankheiten und Kinaseinhibitoren				
Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin			Die Serumkonzentrationen können bei gleichzeitiger Einnahme mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.	
Encorafenib			Wenn Encorafenib gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, sind möglicherweise die Serumkonzentrationen erhöht, wodurch das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Ritonavir muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig auf ihre Sicherheit hin überwacht werden.	
Fostamatinib			Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö führt. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation von Fostamatinib zu beachten.	
Ibrutinib			Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ibrutinib und in der Folge zu einem erhöhten Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms, kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Ritonavir ist zu vermeiden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und muss Ritonavir angewendet werden, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen.	
Neratinib			Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Neratinib ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich einer Hepatotoxizität erhöht ist.	
Venetoclax			Erhöhte Plasmakonzentrationen von Venetoclax. Bei der Dosisinitiierung und während der Dosis-Titrationsphase erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Tumorlysesyndroms (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Anlaufphase abgeschlossen haben und die auf eine feste Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Dosierungsanleitung der Fachinformation zu Venetoclax).	
Antikoagulantien				
Dabigatranetexilat, Edoxaban			Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-gp-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Eine klinische Überwachung und/oder Dosisreduzierung der direkten oralen Antikoagulantien (DOAC) sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein DOAC, einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban, das durch P-gp transportiert, aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird, zusammen mit Ritonavir verabreicht wird.	
Rivaroxaban	10, einfache Dosis	600 q12h	↑ 153 %	↑ 55 %
			Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Ritonavir bei Patienten, die Rivaroxaban einnehmen, nicht empfohlen.	
Vorapaxar			Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Ritonavir sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Vorapaxar).	
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.	
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 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).	

Norvir® 100 mg Filmtabletten

abbvie

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
Antidepressiva				
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. Lebensbedrohliche Wechselwirkungen und Wechselwirkungen mit Todesfolge wurden von Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibition) behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Colchicin.			
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.			
Antiinfektiva				
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
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	100 q12h	↓ 39 %	↓ 24 %
Die gemeinsame Gabe von Voriconazol und Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.				
Atovaquon	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel induziert die Glucuronidierung und als Folge dessen wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe von Atovaquon zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Bedaquulin	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie mit einer Einmalgabe von Bedaquulin und einer Mehrfachgabe von Lopinavir/Ritonavir war die Bedaquulin-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 Bedaquulin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquulin zusammen mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquulin).			
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 Kreatinin-clearance kleiner als 30 ml/min.				

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9

012355-67313-101

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
Antiinfektiva				
Delamanid				
	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich für 14 Tage, erhöhte sich die Exposition gegenüber dem Delamanid-Metaboliten, DM-6705, um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).			
Erythromycin, Itraconazol				Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Erythromycin und Itraconazol erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin und Itraconazol zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.
Ketoconazol	200 täglich	500 q12h	↑ 3,4fach	↑ 55 %
				Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalem 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.
Lurasidon				Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentrationen von Lurasidon aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Lurasidon ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Quetiapin				Ritonavir inhibiert CYP3A und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Quetiapin erwartet. Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir und Quetiapin ist kontraindiziert , da sie die in Zusammenhang mit Quetiapin bestehende Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
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-Konzentration (C _{max}) und die Blutspiegelkurve (AUC) erhöhen.
Riociguat				Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Riociguat).
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).
Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen				
Glecaprevir/Pibrentasvir				Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-Glycoprotein-, BCRP- und OATP1B-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Ritonavir wird wegen des erhöhten Risikos eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) und einer damit assoziierten erhöhten Glecaprevir-Konzentration nicht empfohlen.
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.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Norvir® 100 mg Filmtabletten

abbvie

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
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				
Ethinylestradiol	50 µg, einfache Dosis	500 q12h	↓ 40 %	↓ 32 %
	Aufgrund der Erniedrigungen der Ethinylestradiol-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.
Lipidmodifizierende Arzneimittel				
Lomitapid				CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das etwa 27-Fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Lomitapid erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Fachinformation von Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3).
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 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 angewendetes Midazolam				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 Ritonavir kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins verursachen. Es wurden keine Interaktionsstudien bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir und Benzodiazepinen durchgeführt. Basierend auf Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren werden signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentrationen bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb darf Ritonavir nicht zusammen mit oralem Midazolam eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3), während Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir 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 Ritonavir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensivstation oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 11

012355-67313-101

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

Norvir® 100 mg Filmtabletten

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

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. Weitere Informationen hinsichtlich des Einflusses bei gleichzeitiger Einnahme von särurereduzierenden 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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Ritonavir auf das gestillte Kind oder die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Milchproduktion. Aufgrund des Potentials für (1) HIV-Übertragung (bei HIV-negativen Säuglingen), (2) Entwicklung von Virusresistenz (bei HIV-positiven Säuglingen) und (3) schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einem gestillten Säugling

wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, wenn sie Norvir erhalten.

Fertilität

Es gibt keine verfügbaren Daten von Studien am Menschen, die einen Effekt von Ritonavir auf die Fertilität zeigen. Tierstudien geben keinen Hinweis auf einen nachteiligen Effekt von Ritonavir auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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.

Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Siehe Tabelle auf Seite 13

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviren 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 antiretroviren Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) wurde auch berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Kinder

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

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 Gesichtsödem
	Selten	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Gicht, Ödeme, periphere Ödeme, Dehydratation (meist im Zusammenhang mit gastrointestinalem 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, Geschwürbildung im Mund, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Refluxerkrankung, Pancreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis (einschließlich erhöhte GOT, GPT und GGT), Bilirubin im Blut erhöht (einschließlich Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Juckreiz, Exanthem (einschließlich erythematösen und makulopapulösen Exanthems)
	Häufig	Akne
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskel-, Knochen- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie und Rückenschmerzen
	Häufig	Myositis, Rhabdomyolyse, Myalgie, Myopathie, erhöhte CPK
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Vermehrte Miktion, Nierenfunktionsstörung (z. B. Oligurie, Kreatinin erhöht)
	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
	Nicht bekannt	Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfungssyndrom, einschließlich Asthenie, Erröten (Flushing), Hitzegefühl
	Häufig	Fieber, Gewichtsverlust
Untersuchungen	Häufig	Amylase erhöht, freies und Gesamtthyroxin erniedrigt
	Gelegentlich	Glucose erhöht, Magnesium erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

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.

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 täglich erreicht, in Abhängigkeit von den Proteaseinhibitoren, die gleichzeitig verabreicht werden.

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

Weitere Informationen zur Wirkung von Ritonavir auf den Metabolismus der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren siehe Abschnitt 4.5 sowie die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig eingenommenen Proteaseinhibitoren.

Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (einmal täglich 400 mg Moxifloxacin) Crossover-Studie wurde das QTcF-Intervall bei 45 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95 % Konfidenzintervall) beim QTcF des Placebos betragen 5,5 (7,6) ms für 400 mg Ritonavir zweimal täglich. Die Ritonavir-Exposition an Tag 3 war ungefähr 1,5-mal höher als diejenige mit 600 mg zweimal täglich bei konstantem Wirkstoffspiegel. Bei keinem der Probanden war eine Erhöhung der QTcF von ≥ 60 ms vom Ausgangswert oder ein QTcF-Intervall, welches den klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms überschritten hätte, zu beobachten.

In der gleichen Studie wurde auch eine mäßige Verlängerung des PR-Intervalls bei

Norvir® 100 mg Filmtabletten

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 antiretroviroalen 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
Ritonavir wurde ursprünglich mit einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg als eigenständiges antiretrovirales Mittel entwickelt und zugelassen. Aktuelle Behandlungsrichtlinien empfehlen die Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischen Booster anderer Proteaseinhibitoren in niedrigeren Tagesdosen; am häufigsten werden Dosierungen von 100 bis 200 mg pro Tag verwendet. Die Fachinformationen der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren beschreiben die klinische Entwicklung der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischen Booster.

Kindergarten

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 Intention-to-treat-Analyse wiesen nach 16 bzw. 104 Wochen 72 % bzw. 36 % der Patienten eine Viruslast ≤ 400 Kopien/ml auf. Das Ansprechen war in beiden Dosierungen und in allen Altersgruppen ähnlich.

In einer im Jahr 2000 beendeten Studie erhielten 76 HIV-1-infizierte, Proteaseinhibitor-naive und Lamivudin- und/oder Stavudin-naive Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren alle 12 Stunden 350 oder 450 mg/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

Zurzeit gibt es keine intravenöse Ritonavir-formulierung, so dass die Höhe der Absorption und die absolute Bioverfügbarkeit bisher nicht bestimmt werden konnten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ritonavir wurden in Mehrfachdosistudien an HIV-infizierten, erwachsenen Probanden im nüchternen Zustand untersucht. In den Mehrfachdosistudien 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 untenstehenden 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.

Die pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ritonavir und Indinavir wurde in 5 Gruppen gesunder erwachsener Probanden in einer randomisierten, offenen Studie mit Mehrfachgaben untersucht. Im Gleichgewichtszustand (Steady State) erhöhte Ritonavir die Plasmakonzentrationen von Indinavir, die Fläche unter der Kurve (AUC) stieg um bis zu 475 % und die maximale Konzentration (C_{max}) um bis zu 110 %.

In einer Studie zur Bewertung der pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen Ritonavir und Saquinavir bei gesunden Probanden in 6 Gruppen einer Crossover-Studie mit Einfachgabe führte die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir und Saquinavir zu einer mehr als 50-fachen Erhöhung der AUC und einer 22-fachen Erhöhung der C_{max} von Saquinavir.

Ritonavir-Dosierungsschema

	100 mg einmal täglich	100 mg zweimal täglich ¹	200 mg einmal täglich	200 mg zweimal täglich
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C _{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC ₁₂ oder 24 (µg·h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
t _{1/2} (h)	~ 5	~ 5	~ 4	~ 8
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹ Die Werte sind als geometrische Mittelwerte angegeben.

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

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

Untersuchungen zur Gewebeverteilung mit 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.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die pharmakokinetischen Parameter von Ritonavir wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Da jedoch die Ausscheidung von Ritonavir über die Niere vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Veränderung in der Gesamt-Clearance von Ritonavir 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/ m^2 erhielten. Die Ritonavir-Konzentrationen, die nach Gabe von zweimal täglich 350 bis 400 mg Ritonavir/ m^2 bei Kindern erreicht wurden, waren mit denen von erwachsenen Patienten, die zweimal täglich 600 mg Ritonavir (etwa 330 mg Ritonavir/ m^2) erhielten, vergleichbar. In allen Dosierungsgruppen war die orale Clearance ($Cl/F/m^2$) von Ritonavir bei Kindern über 2 Jahre ungefähr 1,5- bis 1,7-mal schneller als bei Erwachsenen.

Es wurden pharmakokinetische Untersuchungen von Ritonavir im Fließgleichgewicht bei HIV-infizierten Kindern, die jünger als 2 Jahre waren, durchgeführt, die zweimal täglich 350 bis 450 mg/ m^2 erhielten. Die Ritonavir-Konzentrationen in dieser Studie waren sehr unterschiedlich und etwas geringer als bei Erwachsenen, die 600 mg

(ungefähr 330 mg/ m^2) zweimal täglich erhielten. In allen Dosierungsgruppen sank die orale Clearance ($Cl/F/m^2$) mit zunehmendem Alter. Bei Kindern, die jünger als 3 Monate waren, sank diese um durchschnittlich (Median) 9,0 $l/h/m^2$, bei Kindern zwischen 3 und 6 Monaten um 7,8 $l/h/m^2$ und bei Kindern zwischen 6 und 24 Monaten um 4,4 $l/h/m^2$.

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 Phospholipiddose sind. Klinische Untersuchungen liefern jedoch keine Hinweise auf durch die Prüfsubstanz induzierte Augenveränderungen beim Menschen. Sämtliche Veränderungen an der Schilddrüse waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel. Klinische Untersuchungen am Menschen ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests. Bei Ratten wurden Nierenveränderungen wie z. B. eine Degeneration der Nierenkanälchen, chronische Entzündung und Proteinurie festgestellt, die jedoch vermutlich auf speziespezifische, spontane Erkrankungen zurückzuführen sind. Darüber hinaus wurden in klinischen Studien keine klinisch relevanten Nierenveränderungen festgestellt.

Die in Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryoletalität, reduziertes fötales Körpergewicht, Verzögerungen der Ossifikation und viszerale Veränderungen, einschließlich verzögter 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:
Copovidon
Sorbitanlaurat
Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat

Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogole
Hyprolose
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Polysorbit 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

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 in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

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

November 2025

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

Norvir® 100 mg Filmtabletten

abbvie

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



012355-67313-101