

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

In jedem ml der Lösung zum Einnehmen sind 80 mg Ritonavir enthalten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethanol (43,2 Vol.-%)

Propylenglycol (26,0 Vol.-%)

Macroglycerolricinoleat

Gelborange S (E110)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Die Lösung zum Einnehmen ist klar und orange.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Norvir Lösung zum Einnehmen sollte vorzugsweise mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Dosierung

*Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik*

Bei der Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit anderen Proteaseinhibitoren muss die Fachinformation des jeweiligen Proteaseinhibitors beachtet werden. Die folgenden HIV-1-Proteasehemmer wurden zusammen mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik in den angegebenen Dosierungen untersucht:

*Erwachsene*

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

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

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

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

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

Bei ART-naiven Patienten wird für die ersten sieben Behandlungstage eine Startdosis von Saquinavir 500 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich empfohlen. Danach beträgt die empfohlene Dosis Saquinavir 1000 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich.

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

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

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da Ritonavir in erster Linie über die Leber metabolisiert wird, kann Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Abhängigkeit vom gleichzeitig angewendeten spezifischen Proteaseinhibitor angewendet werden. Da jedoch die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar ist, wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Erniedrigung der Gesamt-Clearance erwartet. Genaue Dosierungsangaben für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen entnehmen Sie bitte den entsprechenden Fachinformationen der jeweiligen gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

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

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosierung für Norvir Lösung zum Einnehmen beträgt 600 mg Ritonavir (7,5 ml) zweimal täglich.

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

Die Behandlung sollte für einen Zeitraum von 3 Tagen mit 300 mg (3,75 ml) zweimal täglich begonnen und in 100-mg-Schritten (1,25 ml) zweimal täglich bis zu 600 mg zweimal täglich innerhalb von 14 Tagen angehoben werden. Die Patienten sollten nicht länger als 3 Tage mit 300 mg zweimal täglich behandelt werden.

#### *Kinder und Jugendliche (Kinder über 2 Jahre)*

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

#### Dosierungsempfehlungen für Kinder für Norvir Lösung zum Einnehmen

<b>Körperoberfläche* (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Zweimal täglich 250 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>Zweimal täglich 300 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>Zweimal täglich 350 mg/m<sup>2</sup></b>
0,25	0,8 ml (62,5 mg)	0,9 ml (75 mg)	1,1 ml (87,5 mg)
0,50	1,6 ml (125 mg)	1,9 ml (150 mg)	2,2 ml (175 mg)
1,00	3,1 ml (250 mg)	3,8 ml (300 mg)	4,4 ml (350 mg)
1,25	3,9 ml (312,5 mg)	4,7 ml (375 mg)	5,5 ml (437,5 mg)
1,50	4,7 ml (375 mg)	5,6 ml (450 mg)	6,6 ml (525 mg)

\* Die Körperoberfläche kann mit folgender Formel berechnet werden:

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

Dosierungsempfehlungen für Körperoberflächen, die nicht in obiger Tabelle enthalten sind, können mit folgender Gleichung berechnet werden:

Um das zu verabreichende Volumen (in ml) zu berechnen, sollte die Körperoberfläche mit dem Faktor 3,1 bei einer Dosierung von 250 mg/m<sup>2</sup>, 3,8 bei einer von 300 mg/m<sup>2</sup> und 4,4 bei 350 mg/m<sup>2</sup> multipliziert werden.

Ritonavir Lösung zum Einnehmen enthält auch Propylenglycol (26,0 Vol.-%). Die Gesamtmenge an Alkohol und Propylenglycol sämtlicher bei Kindern angewendeter Arzneimittel, einschließlich Ritonavir Lösung zum Einnehmen, sollte beachtet werden, damit dadurch bedingte Toxizitäten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere*

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

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

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

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Kinder*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Norvir bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht untersucht. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, es können jedoch keine Dosisempfehlungen gemacht werden.

Der bittere Geschmack von Norvir Lösung zum Einnehmen kann durch das Mischen mit Schokoladenmilch gemildert werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

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

<b>Arzneimittelklasse</b>	<b>Arzneimittel innerhalb der Klasse</b>	<b>Rationale</b>
<b>Erhöhte oder erniedrigte Spiegel der Begleitmedikation</b>		
$\alpha_1$ -Adrenorezeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotension führen können (siehe Abschnitt 4.5).
Analgetika	Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen. Dadurch wird das Risiko einer schweren Atemdepression oder von hämatologischen Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.

Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, 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.
Antimykotika	Voriconazol	Gleichzeitige Einnahme von Ritonavir (400 mg zweimal täglich und mehr) und Voriconazol ist kontraindiziert aufgrund der Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Voriconazol und möglichen Verlustes der Wirkung (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Mögliche schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien durch diese Arzneimittel erhöht.
Antituberkulotika	Rifabutin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (500 mg zweimal täglich) als antiretrovirales Arzneimittel und Rifabutin ist kontraindiziert wegen erhöhter Serumkonzentrationen von Rifabutin und des Risikos von Nebenwirkungen, einschließlich Uveitis (siehe Abschnitt 4.4). Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Ritonavir als Wirkstoff zur Verbesserung der Pharmakokinetik und Rifabutin siehe Abschnitt 4.5.
Antipsychotika/ Neuroleptika	Clozapin, Pimozid  Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.  Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können zu Bewusstlosigkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe

		Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, 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.
HMG-CoA-Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko von Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht (siehe Abschnitt 4.5).
PDE5-Hemmer	Avanafil  Sildenafil    Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).  Kontraindiziert nur, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) angewendet werden soll. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dadurch erhöhtes Risiko für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). 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 angewendetes Midazolam und Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetem Midazolam und Triazolam. Dadurch wird das Risiko einer starken Sedierung und einer Atemdepression durch diese Arzneimittel erhöht. (Besondere Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam, siehe Abschnitt 4.5.)
<b>Erniedrigte Ritonavir-Spiegel</b>		
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ) enthalten, aufgrund des Risikos erniedrigter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirksamkeit von Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

*Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik*

##### Patienten mit chronischer Diarrhoe oder Malabsorption

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

##### Hämophilie

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

##### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer 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 Norvir 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-jiroveci-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) im Zusammenhang mit einem 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 Therapie bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung erwogen werden.

#### Nierenerkrankungen

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

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

Ritonavir Lösung zum Einnehmen enthält Macrogolglycerolricinoleat, das zu Magenverstimmung und Durchfall führen kann.

Ritonavir Lösung zum Einnehmen enthält auch den Azofarbstoff Gelborange S (E 110), der zu allergischen Reaktionen führen kann.

Ritonavir Lösung zum Einnehmen enthält Alkohol (43 Vol.-%), z. B. bis zu 2572,5 mg Alkohol bei einer maximalen Dosis von 600 mg, entsprechend 81 ml Bier (4 %), 23 ml Wein (14 %) pro Dosis. Pro 100 mg Dosierung sind bis zu 428,8 mg Alkohol und pro 200 mg Dosierung sind bis zu 857,5 mg Alkohol enthalten. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Verabreichung von Norvir mit Disulfiram oder Medikamenten mit ähnlichen Wirkungen wie Disulfiram (z. B. Metronidazol) zu vermeiden. Auch bei Schwangeren oder Stillenden, Kindern und Hochrisikogruppen, wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, muss dies in Betracht gezogen werden.

Besonderes Toxizitätsrisiko bezüglich der Menge an Alkohol und Propylenglycol, die in Norvir Lösung zum Einnehmen enthalten sind:

Ärzte und Gesundheitspersonal sollten Kenntnis darüber haben, dass Norvir Lösung zum Einnehmen hoch konzentriert ist und 43,2 Vol.-% Alkohol und 26,0 Vol.-% Propylenglycol enthält. 5 ml Norvir Lösung zum Einnehmen (zur antiretroviralen Therapie) enthalten 1,7 g

Alkohol und 1,3 g Propylenglycol. 1 ml Norvir Lösung zum Einnehmen (zur Verbesserung der Pharmakokinetik) enthält 344,0 mg Alkohol und 265,7 mg Propylenglycol.

#### Medikationsfehler

Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die genaue Dosisberechnung für Norvir gelegt werden, auf die Angaben zur Medikation, auf die Information zur Verabreichung und auf die Dosieranleitung, um das Risiko eines Dosierfehlers bzw. einer Überdosierung zu minimieren. Dies ist besonders wichtig für Säuglinge und Kleinkinder.

Die Gesamtmenge an Alkohol und Propylenglycol sämtlicher bei Kindern angewendeter Arzneimittel, einschließlich Norvir Lösung, sollte in Betracht gezogen werden, um eine Toxizität dieser Bestandteile zu vermeiden. Kinder sollten engmaschig bezüglich einer durch Norvir Lösung verursachten Toxizität überwacht werden einschließlich: Hyperosmolarität, mit oder ohne Lactatazidose, Nierentoxizität, Depression des ZNS (einschließlich Stupor, Koma und Apnoe), epileptische Anfälle, Hypotonie, Arrhythmien und Veränderungen im EKG und Hämolyse.

Nach Markteinführung wurden überwiegend von Frühgeborenen, die Norvir Lösung zum Einnehmen erhielten, folgende Fälle berichtet: Lebensbedrohliche Fälle von Kardiotoxizität (einschließlich kompletter AV-Block, Bradykardie und Kardiomyopathie), Lactatazidose, akutes Nierenversagen, ZNS-Depression und respiratorische Komplikationen, die zum Tode führten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.9).

#### Osteonekrose

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

#### PR-Intervall-Verlängerung

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

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

##### *PDE5-Hemmer*

Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Patienten, die Ritonavir erhalten, geboten. Die gleichzeitige Einnahme

von Ritonavir und diesen Arzneimitteln lässt einen wesentlichen Anstieg ihrer Konzentrationen erwarten und könnte zu Nebenwirkungen wie Hypotonie und verlängerter Erektion führen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil oder Vardenafil mit Ritonavir ist kontraindiziert (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 geringerem Maße durch CYP3A metabolisiert wird, verabreicht, so ist Vorsicht geboten und reduzierte Dosen sollten in Erwägung gezogen werden. Es wurde über eine Erhöhung von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Hemmung von Transportern zurückzuführen sein. Bei Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern angezeigt, wird Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Colchicin*

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

#### *Digoxin*

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

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

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

#### *Ethinylöstradiol*

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

#### *Glucocorticoide*

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

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

#### *Trazodon*

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

#### *Rivaroxaban*

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

#### *Riociguat*

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

#### *Vorapaxar*

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

#### *Bedaquilin*

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

#### *Delamanid*

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

#### *Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik*

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

Zum Wirk- und Wechselwirkungsmechanismus der Proteaseinhibitoren siehe Abschnitt 4.5. Siehe auch die Fachinformation der gleichzeitig eingenommenen geboosteten Proteaseinhibitoren.

#### *Saquinavir*

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

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

#### *Tipranavir*

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

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

#### *Fosamprenavir*

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

#### *Atazanavir*

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Ritonavir weist eine hohe Affinität zu einigen Isoformen des Cytochrom P450 (CYP) auf und hemmt möglicherweise die Oxidation in der folgenden Reihenfolge: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Arzneimitteln, die primär über CYP3A metabolisiert werden, können die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen und in der Folge die therapeutischen bzw. unerwünschten Wirkungen verstärken oder verlängern. Bei bestimmten Arzneimitteln (z. B. Alprazolam) kann der inhibitorische Effekt von Ritonavir auf CYP3A4 mit der Zeit nachlassen. Ritonavir weist auch eine hohe Affinität zum P-Glycoprotein auf und hemmt möglicherweise diesen Transporter. Der inhibitorische Effekt von Ritonavir (mit oder ohne andere Proteaseinhibitoren) auf die P-gp-Aktivität kann mit der Zeit nachlassen (z. B. Digoxin und Fexofenadin – siehe Tabelle unten „Auswirkungen von Ritonavir auf nicht antiretrovirale, gemeinsam verabreichte 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 verabreichten Proteaseinhibitoren aufgeführt.

### Arzneimittel, die die Ritonavir-Spiegel beeinflussen

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

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

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Ritonavir beeinflusst werden

Interaktionen zwischen Ritonavir und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die keine Proteaseinhibitoren sind, und anderen nicht antiretroviralen Arzneimitteln werden in der Tabelle unten aufgeführt.

**Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit Proteaseinhibitoren**

<b>Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel</b>	<b>Dosierung des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels (mg)</b>	<b>Dosierung von Norvir (mg)</b>	<b>Untersuchtes Arzneimittel</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir <sup>2</sup>	↑ 64 %	↑ 5fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir infolge der CYP3A4-Hemmung. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 600 mg Amprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich nachgewiesen werden. Norvir Lösung zum Einnehmen darf nicht zusammen mit Amprenavir Lösung zum Einnehmen an Kinder verabreicht werden, da wegen der sonstigen Bestandteile in den beiden Darreichungsformen die Gefahr einer Toxizität besteht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Amprenavir.				
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11fach
			Atazanavir <sup>1</sup>	↑ 2fach	↑ 3 - 7fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Atazanavir infolge der CYP3A4-Hemmung. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 300 mg Atazanavir einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich in vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Atazanavir.				
Darunavir	600, einfach	100 q12h	Darunavir	↑ 14fach	
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Darunavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Darunavir muss zusammen mit Ritonavir eingenommen werden, um die therapeutische Wirksamkeit sicherzustellen. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Darunavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Darunavir.				
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ 2,4fach	↑ 11fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir (von Fosamprenavir) infolge der CYP3A4-Hemmung. Zur Gewährleistung der therapeutischen Wirksamkeit muss				

	Fosamprenavir zusammen mit Ritonavir verabreicht werden. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich nachgewiesen werden. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Fosamprenavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Fosamprenavir.				
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 q12h	400 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4fach
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Indinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht. Ein minimaler Nutzen der Ritonavir-vermittelten Verbesserung der Pharmakokinetik wird mit Dosierungen höher als 100 mg zweimal täglich erreicht. Das Risiko einer Nephrolithiasis kann sich bei Gabe einer Dosis von Ritonavir (100 mg zweimal täglich) zusammen mit Indinavir (800 mg zweimal täglich) erhöhen.				
Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 bis 39 %	ND
	750, einfach	500 q12h	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Nelfinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht. Ein minimaler Nutzen der Ritonavir-vermittelten Verbesserung der Pharmakokinetik wird mit Dosierungen höher als 100 mg zweimal täglich erreicht.				
Saquinavir	1000 q12h	100 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 15fach	↑ 5fach
			Ritonavir	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 17fach	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Saquinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Saquinavir darf nur in Kombination mit Ritonavir verabreicht werden. Mit der Kombination Ritonavir 100 mg zweimal täglich zusammen mit Saquinavir 1000 mg zweimal täglich werden über einen Zeitraum von 24 Stunden Saquinavirspiegel erreicht, die gleich oder höher sind als die, die mit Saquinavir 1200 mg dreimal täglich ohne Ritonavir erreicht werden.  In einer klinischen Studie, die die Wechselwirkungen von 600 mg Rifampicin einmal täglich und 1000 mg Saquinavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich an gesunden Probanden untersuchte, wurden schwere Leberzellschädigungen mit Transaminasenerhöhungen um mehr als das 20fache gegenüber den oberen Normwerten 1 bis 5 Tage nach der gemeinsamen Einnahme beobachtet. Auf Grund des Risikos einer schweren Lebertoxizität dürfen Saquinavir/Ritonavir nicht zusammen mit Rifampicin angewendet werden.  Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Saquinavir.				
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑ 11fach	↑ 29fach
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Tipranavir infolge der CYP3A4-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 Amprenavir 1200 mg zweimal täglich.
3. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Indinavir 800 mg dreimal täglich.
4. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Saquinavir 600 mg dreimal täglich.

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

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

	Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies äußert sich in einer leichten Erniedrigung der Zidovudinspiegel. Eine Dosierungsänderung ist nicht notwendig.
ND: nicht untersucht 1. Basierend auf einer Vergleichsstudie.	

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

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Alpha<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonist</b>				
Alfuzosin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Amphetamin-Derivate</b>				
Amphetamin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert wahrscheinlich CYP2D6 und in Folge davon erhöht sich die Konzentration von Amphetamin und seinen Derivaten. Es wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in einer antiretroviralen Dosierung (siehe Abschnitt 4.4).			
<b>Analgetika</b>				
Buprenorphin Nor- buprenorphin  Glucuronid- Metaboliten	16 q24h	100 q12h	↑ 57 % ↑ 33 %  ↔	↑ 77 % ↑ 108 %  ↔
	Der Anstieg der Plasmaspiegel von Buprenorphin und seines aktiven Metaboliten führte bei einer Gruppe von opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin oder Ritonavir bei gemeinsamer Anwendung möglicherweise nicht notwendig. Bei Einnahme von Ritonavir in Kombination mit anderen Proteaseinhibitoren und Buprenorphin sollten weitere Informationen zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation der gemeinsam angewendeten Proteaseinhibitoren entnommen werden.			
Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen  Fentanyl	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Pethidin, Piroxicam und Propoxyphen erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).  Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Fentanyl erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) bei gleichzeitiger Gabe von Fentanyl zusammen			

	mit Ritonavir wird empfohlen.			
Methadon <sup>1</sup>	5, einfache Dosis	500 q12h	↓ 36 %	↓ 38 %
	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik kann eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden aufgrund der Induktion der Glucuronidierung. In Abhängigkeit 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.			
<b>Antiarrhythmika</b>				
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Digoxin	0,5, einfache i. v.- Dosis	300 q12h, 3 Tage	↑ 86 %	ND
	0,4, einfache orale Dosis	200 q12h, 13 Tage	↑ 22 %	↔
	Diese Wechselwirkung könnte auf der Veränderung des P-Glykoprotein vermittelten Digoxin-Efflux durch Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik beruhen. Der Anstieg der Digoxin-Spiegel bei mit Ritonavir behandelten Patienten kann sich mit der Zeit, nach erfolgter Induktion, abschwächen (siehe Abschnitt 4.4).			
<b>Antiasthmatika</b>				
Theophyllin <sup>1</sup>	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43 %	↓ 32 %
	Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir kann eine erhöhte Dosis von Theophyllin aufgrund der Induktion von CYP1A2 erforderlich sein.			
<b>Arzneimittel gegen Krebserkrankungen</b>				
Afatinib	20 mg, einfache Dosis	200 q12h/1h vorher	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, einfache Dosis	200 q12h/ zusammen eingenommen	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, einfache Dosis	200 q12h/6h danach	↑ 11 %	↑ 5 %

	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und der akuten P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung von AUC und C <sub>max</sub> ist abhängig vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Norvir (siehe Fachinformation Afatinib). Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund von CYP3A und P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Norvir. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			
Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin	Die Serumkonzentrationen können bei gleichzeitiger Einnahme mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.			
<b>Antikoagulantien</b>				
Rivaroxaban	10, einfache Dosis	600 q12h	↑ 153 %	↑ 55 %
	Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Ritonavir bei Patienten, die Rivaroxaban einnehmen, nicht empfohlen.			
Vorapaxar	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Norvir sollte vermieden werden (siehe die Fachinformation zu Vorapaxar).			
Warfarin	5, einfache Dosis	400 q12h		
S-Warfarin			↑ 9 %	↓ 9 %
R-Warfarin			↓ 33 %	↔
	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung der R-Warfarin-Spiegel, während nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet wurden. Erniedrigte R-Warfarin-Spiegel können zu einer Abschwächung der Antikoagulation führen. Deshalb wird die Überwachung der Antikoagulationsparameter bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik empfohlen.			
<b>Antikonvulsiva</b>				
Carbamazepin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Carbamazepin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erwartet. Eine sorgfältige			

	Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen. Phenytoin kann die Serumspiegel von Ritonavir erniedrigen.			
<b>Antidepressiva</b>				
Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).			
Desipramin	100, einfache orale Dosierung	500 q12h	↑ 145 %	↑ 22 %
	Die AUC und die C <sub>max</sub> des 2-Hydroxy-Metaboliten werden um 15 % bzw. 67 % erniedrigt. Eine Dosisreduzierung von Desipramin bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen.			
Trazodon	50, einfache Dosis	200 q12h	↑ 2,4fach	↑ 34 %
	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik wurde ein Anstieg der Häufigkeit der durch Trazodon bedingten Nebenwirkungen festgestellt. Wenn Trazodon gemeinsam mit Ritonavir eingenommen wird, sollte die Kombination mit Vorsicht angewendet werden, das heißt Trazodon sollte mit der niedrigsten Dosierung begonnen und sowohl das klinische Ansprechen als auch die Verträglichkeit dabei überwacht werden.			
<b>Arzneimittel gegen Gicht</b>				
Colchicin	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir wird ein Ansteigen der Colchicin-Konzentrationen erwartet. Lebensbedrohliche Wechselwirkungen und Wechselwirkungen mit Todesfolge wurden von Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibition) behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für weitere Informationen siehe die Packungsbeilage zu Colchicin.			
<b>Antihistaminika</b>				
Astemizol, Terfenadin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik kann den P-Glykoprotein-vermittelten Efflux modifizieren und die Fexofenadin-Konzentration steigern. Die erhöhten Fexofenadin-Spiegel können sich nach erfolgter Induktion mit der Zeit abschwächen.			
Loratadin	Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Loratadin erwartet. Eine sorgfältige			

	Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Loratadin zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Antiinfektiva</b>				
Fusidinsäure	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Rifabutin <sup>1</sup>	150 täglich	500 q12h	↑ 4fach	↑ 2,5fach
25-O-desacetyl-Rifabutin-Metabolit			↑ 38fach	↑ 16fach
	Aufgrund des mehrfachen Anstiegs der AUC von Rifabutin ist die gleichzeitige Einnahme von Rifabutin zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die Reduktion der Rifabutin-Dosierung auf 150 mg dreimal pro Woche kann für bestimmte Proteaseinhibitoren bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik indiziert sein. Bei gleichzeitiger Anwendung eines Proteaseinhibitors sollten spezielle Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entnommen werden. Bei der Behandlung von Tuberkulose bei HIV-Patienten sollten die offiziellen Leitlinien in Betracht gezogen werden.			
Rifampicin	Rifampicin induziert möglicherweise die Metabolisierung von Ritonavir. Die wenigen verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass bei Anwendung von Rifampicin zusammen mit hohen Dosen von Ritonavir (600 mg zweimal täglich) die zusätzlich induzierende Wirkung von Rifampicin (neben der induzierenden Wirkung von Ritonavir selbst) gering ist und möglicherweise keine klinisch relevanten Auswirkungen auf den Ritonavir-Spiegel in der Therapie mit hohen Ritonavir-Dosen hat. Der Einfluss von Ritonavir auf Rifampicin ist nicht bekannt.			
Voriconazol	200 q12h	400 q12h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 q12h	100 q12h	↓ 39 %	↓ 24 %
	Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel und Voriconazol ist wegen der Erniedrigung der Voriconazol-Konzentrationen <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die gemeinsame Gabe von Voriconazol und Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.			
Atovaquon	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel induziert die Glucuronidierung und als Folge dessen wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe von Atovaquon zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Bedaquilin	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie mit einer Einmalgabe von Bedaquilin und einer Mehrfachgabe von Lopinavir/Ritonavir war die Bedaquilin-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 Bedaquilin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Ritonavir mit			

	Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquilin).			
Clarithromycin	500 q12h	200 q8h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH-Clarithromycin-Metabolit			↓ 100 %	↓ 99 %
	Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik verabreicht werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte folgende Dosisanpassung berücksichtigt werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei einer Kreatininclearance von 30 bis 60 ml/min, Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 75 % bei einer Kreatininclearance kleiner als 30 ml/min.			
Delamanid	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich für 14 Tage, erhöhte sich die Exposition gegenüber dem Delamanid-Metaboliten, DM-6705, um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).			
Erythromycin, Itraconazol	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Erythromycin und Itraconazol erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin und Itraconazol zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Ketoconazol	200 täglich	500 q12h	↑ 3,4fach	↑ 55 %
	Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalen Beschwerden und Leberstörungen, muss eine Dosisreduzierung von Ketoconazol bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik in Betracht gezogen werden.			
Sulfamethoxazol/Trimethoprim <sup>2</sup>	800/160, einfache Dosis	500 q12h	↓ 20 % ↑ 20 %	↔
	Eine Dosierungsänderung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung ist nicht notwendig.			
<b>Antipsychotika/ Neuroleptika</b>				
Clozapin, Pimozid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe			

	Abschnitt 4.3).
Haloperidol, Risperidon, Thioridazin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Medikamente zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen.
Quetiapin	Ritonavir inhibiert CYP3A und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Quetiapin erwartet. Die gleichzeitige Einnahme von Norvir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die in Zusammenhang mit Quetiapin bestehende Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Beta-2-Agonist (langanhaltend)</b>	
Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4 und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Salmeterol erwartet. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.
<b>Kalziumantagonisten</b>	
Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Kalziumantagonisten erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.
<b>Endothelin-Antagonisten</b>	
Bosentan	Die gleichzeitige Einnahme von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale Bosentan Steady-State-Konzentrationen ( $C_{max}$ ) und die Blutspiegelkurve (AUC) erhöhen.
Riociguat	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund von CYP3A und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Norvir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Riociguat).
<b>Ergotamine</b>	
Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Ergotaminen erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).
<b>GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel</b>	
Cisaprid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Cisaprid erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).

<b>HCV-Protease-Inhibitor</b>				
Simeprevir	200 qd	100 q12h	↑ 7,2fach	↑ 4,7fach
	Aufgrund der CYP3A4-Inhibition erhöht Ritonavir die Plasmakonzentrationen von Simeprevir. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir mit Simeprevir wird nicht empfohlen.			
<b>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</b>				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktasehemmern wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, werden bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen erwartet. Da erhöhte Konzentrationen von Lovastatin und Simvastatin zu Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen können, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A abhängig. Es wurde über eine Erhöhung von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Hemmung von Transportern zurückzuführen sein. Bei Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.			
<b>Hormonelle Kontrazeptiva</b>				
Ethinylöstradiol	50 µg, einfache Dosis	500 q12h	↓ 40 %	↓ 32 %
	Aufgrund der Erniedrigungen der Ethinylöstradiol-Konzentrationen müssen Barriere- oder andere nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.4).			
<b>Immunsuppressiva</b>				
Cyclosporin, Tacrolimus, Everolimus	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Tacrolimus oder Everolimus erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)</b>				
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 <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Tadalafil	20, einfache Dosis	200 q12h	↑ 124 %	↔
	Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist mit Vorsicht und mit einer verringerten Dosis von nicht mehr als 10 mg alle 72 Stunden unter verstärkter Überwachung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Einnahme von Tadalafil mit Ritonavir bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie siehe die Fachinformation von Tadalafil.			
Vardenafil	5, einfache Dosis	600 q12h	↑ 49fach	↑ 13fach
	Die gleichzeitige Einnahme von Vardenafil und Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Sedativa/Beruhigungsmittel</b>				
Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral und parenteral verabreichtes Midazolam	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Einnahme von Norvir kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins verursachen. Es wurden keine Interaktionsstudien bei gleichzeitiger Anwendung von Norvir und Benzodiazepinen durchgeführt. Basierend auf Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren werden signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentrationen bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb darf Norvir nicht zusammen mit oralem Midazolam eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3), während Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Norvir und parenteral verabreichtem Midazolam geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4fachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin. Falls Norvir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensiv-Station oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.			
Triazolam	0,125, einfache Dosis	200, 4 Dosen	↑ > 20fach	↑ 87 %
	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Triazolam erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Pethidin	50, orale einfache Dosis	500 q12h	↓ 62 %	↓ 59 %

Norpethidin-Metabolit			↑ 47 %	↑ 87 %
	Die Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist <b>kontraindiziert</b> wegen des Konzentrationsanstiegs des Metaboliten Norpethidin, der sowohl eine analgetische als auch ZNS-stimulierende Wirkung hat. Erhöhte Norpethidin-Konzentrationen erhöhen möglicherweise das Risiko für Störungen des ZNS (z. B. Krampfanfälle), siehe Abschnitt 4.3.			
Alprazolam	1, Einfachdosis	200 q12h, 2 Tage	↑ 2,5fach	↔
		500 q12h, 10 Tage	↓ 12 %	↓ 16 %
	Der Metabolismus von Alprazolam wurde nach Gabe von Ritonavir inhibiert. Nach 10-tägiger Ritonavir-Einnahme wurde kein inhibitorischer Effekt von Ritonavir mehr beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Alprazolam zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.			
Buspiron	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Buspiron erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Buspiron zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Schlafmittel</b>				
Zolpidem	5	200, 4 Dosen	↑ 28 %	↑ 22 %
	Bei sorgfältiger Überwachung auf übermäßige sedative Auswirkungen kann Zolpidem zusammen mit Ritonavir eingenommen werden.			
<b>Rauchentwöhnung</b>				
Bupropion	150 150	100 q12h 600 q12h	↓ 22 % ↓ 66 %	↓ 21 % ↓ 62 %
	Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet, dass es bei gleichzeitiger Einnahme von Bupropion mit wiederholten Ritonavir-Dosen zu erniedrigten Bupropion-Spiegeln kommt. Man geht davon aus, dass diese Effekte die Induktion der Bupropion-Metabolisierung widerspiegeln. Die empfohlene Bupropion-Dosis sollte nicht überschritten werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir CYP2B6 <i>in vitro</i> inhibiert. Im Gegensatz zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir gab es bei einer kurzzeitigen Gabe mit niedrigen Ritonavir-Dosen (zweimal täglich 200 mg für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropionkonzentrationen erst einige Tage nach Beginn der gemeinsamen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.			
<b>Steroide</b>				
Fluticasonpropionat, wässriges Nasenspray	200 µg qd	100 q12h	↑ ~350fach	↑ ~25fach
	Systemische corticosteroide Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und			

	Suppression der Nebennierenfunktion (in oben genannter Studie sanken die Plasmakortisol-Spiegel um 86 %), wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir und Fluticasonpropionat inhalativ oder intranasal anwendeten. Ähnliche Wirkungen können auch bei anderen Corticosteroiden, die über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik und diesen Glucocorticoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glucocorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.			
Dexamethason	Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Dexamethason erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Prednisolon	20	200 q12h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Prednisolon zusammen mit Ritonavir wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon nahm um 37 % bzw. 28 % nach 4 bzw. 14 Tagen zu.			
ND: nicht untersucht 1. Basierend auf einem Parallelgruppenvergleich. 2. Sulfamethoxazol wurde zusammen mit Trimethoprim verabreicht.				

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.

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

#### Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik

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

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

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

Basierend auf Interaktionsstudien, die mit Ritonavir-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 begrenzte Anzahl (> 800) schwangerer Frauen war während der Schwangerschaft Ritonavir ausgesetzt; eine sehr begrenzte Zahl (< 300) war 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 limitierten Daten weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten, verglichen mit der beobachteten Rate aus Fehlbildungsregistern, hin.

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

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

##### Stillzeit

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

##### 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.

Norvir Lösung zum Einnehmen enthält Alkohol (43 Vol.-%).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

##### *Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik*

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sind abhängig von den jeweils gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren. Weitere Informationen zu den Nebenwirkungen finden Sie in den entsprechenden Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren.

## *Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel*

### Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen

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

#### Nebenwirkungstabelle

Die folgenden Nebenwirkungen von mittlerer bis schwerer Intensität wurden mit möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit Ritonavir berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben: sehr häufig > 1/10; häufig > 1/100 bis < 1/10; gelegentlich > 1/1000 bis < 1/100; selten > 1/10 000 bis < 1/1000; nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht bewertet werden).

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

<b>Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Blut und lymphatisches System	Häufig	Leukozyten erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Neutrophile erniedrigt, Eosinophile erhöht, Thrombozyten erniedrigt
	Gelegentlich	Neutrophile erhöht
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Gesichtssödem
	Selten	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Gicht, Ödeme, periphere Ödeme, Dehydratation (meist im Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen)
	Gelegentlich	Diabetes mellitus
	Selten	Hyperglykämie

<b>Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dysgeusie, orale und periphere Parästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
	Häufig	Schlaflosigkeit, Angstzustände, Verwirrung, Aufmerksamkeitsstörung, Synkope, Krampfanfall
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
Herzkrankungen	Gelegentlich	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie, einschließlich orthostatische Hypotonie, Kälte der Körperperipherie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr häufig	Pharyngitis, Schmerzen im Mund-Rachen-Bereich, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen (Ober- und Unterbauch), Übelkeit, Durchfall (einschließlich schweren Durchfalls mit Störungen des Elektrolythaushalts), Erbrechen, Dyspepsie
	Häufig	Appetitlosigkeit, Blähungen, Geschwürbildung im Mund, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Refluxerkrankung, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis (einschließlich erhöhte GOT, GPT und GGT), Bilirubin im Blut erhöht (einschließlich Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Juckreiz, Exanthem (einschließlich erythematösen und makulopapulösen Exanths)
	Häufig	Akne
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskel-, Knochen- und Bindegewebskrankungen	Sehr häufig	Arthralgie und Rückenschmerzen

<b>Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
	Häufig	Myositis, Rhabdomyolyse, Myalgie, Myopathie, erhöhte CPK
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Vermehrte Miktion, Nierenfunktionsstörung (z. B. Oligurie, Kreatinin erhöht)
	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfungssyndrom, einschließlich Asthenie, Erröten (Flushing), Hitzegefühl
	Häufig	Fieber, Gewichtsverlust
Laborparameter	Häufig	Amylase erhöht, freies und Gesamtthyroxin erniedrigt
	Gelegentlich	Glucose erhöht, Magnesium erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

#### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

#### Symptome

Es wurde von Überdosierungen (einschließlich Todesfälle) mit anderen Arzneimitteln, die Ritonavir Lösung zum Einnehmen enthalten, berichtet. Folgende Nebenwirkungen, in Verbindung mit unbeabsichtigter Überdosierung bei Frühgeborenen, wurden berichtet: kompletter AV-Block, Kardiomyopathie, Lactatazidose und akutes Nierenversagen.

Es liegen nur eingeschränkte Erfahrungen bezüglich einer akuten Überdosierung von Ritonavir beim Menschen vor. Ein Patient, der bei klinischen Prüfungen 1500 mg Ritonavir/Tag über zwei Tage einnahm, klagte über Parästhesien, die nach Senkung der Dosis verschwanden. In einem Fall trat ein Nierenversagen mit Eosinophilie auf.

Die bei Tieren beobachteten Vergiftungszeichen bestehen aus verminderter Aktivität, Ataxie, Atemnot und Zittern.

#### Behandlung

Gegen die Überdosierung von Ritonavir gibt es kein spezielles Gegenmittel. Die Behandlung einer Überdosierung von Ritonavir sollte allgemeine Maßnahmen umfassen, wie z. B. die Überwachung der Vitalfunktionen und die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Aufgrund der Löslichkeit und einer möglichen Ausscheidung durch den Verdauungstrakt wird empfohlen, zur Behandlung der Überdosierung, eine Magenspülung durchzuführen und Aktivkohle zu verabreichen. Da Ritonavir in hohem Maße von der Leber umgesetzt wird und eine hohe Proteinbindung besitzt, ist eine nennenswerte Beseitigung von Ritonavir durch Dialyse nicht zu erwarten. Im Falle einer Überdosierung mit Ritonavir Lösung zum Einnehmen können durch eine Dialyse sowohl Alkohol als auch Propylenglycol entfernt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik

Die Verbesserung der Pharmakokinetik durch Ritonavir basiert auf der Aktivität dieses Wirkstoffs als Inhibitor des CYP3A-vermittelten Stoffwechsels. Das Ausmaß der Verbesserung wird durch den Stoffwechsel der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren sowie den Einfluss der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren auf den Ritonavir-Stoffwechsel bedingt. Eine maximale Inhibition des Stoffwechsels der gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren wird im Allgemeinen mit einer Ritonavir-Dosierung von 100 mg bis 200 mg

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

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

#### Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel

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

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

#### Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (einmal täglich 400 mg Moxifloxacin) Crossover-Studie wurde das QTc-Intervall bei 45 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95 % Konfidenzintervall) beim QTc des Placebos 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 QTc von  $\geq 60$  ms vom Ausgangswert oder ein QTc-Intervall, welches den klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms überschritten hätte, zu beobachten.

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

#### Resistenzen

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

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

## Klinisch-pharmakodynamische Angaben

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

### *Anwendung bei Erwachsenen*

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

In einer Studie (1996 beendet) mit weniger fortgeschrittenen HIV-1-positiven Patienten (CD4-Zahl 200 - 500 Zellen/ $\mu\text{l}$ ) ohne antiretrovirale Vorbehandlung, wies Ritonavir in Kombinationstherapie mit Zidovudin sowie in Monotherapie eine Verminderung des Virusspiegels im Plasma sowie einen CD4-Zellanstieg auf. Bei der mit Ritonavir behandelten Gruppe betrug unter 48 Wochen Therapie die durchschnittliche Abweichung der HIV-RNS-Spiegel  $-0,88 \log_{10}$  im Vergleich zu  $-0,66 \log_{10}$  bei der mit Ritonavir und Zidovudin behandelten Gruppe und  $-0,42 \log_{10}$  in der Monotherapie mit Zidovudin.

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

### *Anwendung bei Kindern*

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

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

In einer im Jahr 2000 beendeten Studie erhielten 76 HIV-1 infizierte, Proteaseinhibitor-naive und Lamivudin- und/oder Stavudin-naive Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren alle 12 Stunden 350 oder 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  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- $\text{mg}/\text{m}^2$ -Dosierung eine Reduzierung der HIV-1-RNA im Plasma auf  $\leq 400$  Kopien/ml in Woche 48.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Absorption

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

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

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

### Ritonavir-Dosierungsschema

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

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

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

#### Auswirkung von Nahrung auf die Absorption

Die Einnahme von Ritonavir zu den Mahlzeiten führt zu niedrigeren Ritonavir-Wirkstoffkonzentrationen als die Einnahme im nüchternen Zustand.

#### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen ( $V_B/F$ ) von Ritonavir beträgt ca. 20 – 40 l nach einer Einzeldosis von 600 mg. Die Eiweißbindung von Ritonavir im menschlichen Plasma betrug ca. 98 – 99 % und ist im gesamten Konzentrationsbereich von 1,0 – 100 µg/ml konstant.

Ritonavir bindet sowohl an das humane saure alpha-1-Glycoprotein (AAG) als auch an humanes Serumalbumin (HSA) mit vergleichbaren Affinitäten.

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

#### Metabolismus

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

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

#### Elimination

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

#### Besondere Patientengruppen

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

#### *Kinder*

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

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe erwiesen sich Leber, Netzhaut, Schilddrüse und Nieren als die wichtigsten Zielorgane. Die Leberveränderungen betrafen die

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ethanol  
gereinigtes Wasser  
Macroglylycerolricinoleat  
Propylenglycol  
wasserfreie Zitronensäure  
Saccharin-Natrium  
Pfefferminzöl  
Karamellaroma  
Gelborange S, E110

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Norvir Lösung zum Einnehmen sollte nicht mit Wasser verdünnt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

6 Monate.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Unter 25 °C lagern und vor Ablauf des auf der Flasche aufgedruckten Verfallsdatums aufbrauchen. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Vor extremer Hitze schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Norvir Lösung zum Einnehmen ist in braunen Flaschen (zur Mehrfachentnahme) aus Polyethylenterephthalat (PET) zu 90 ml erhältlich.

Es sind 2 Packungsgrößen für Norvir Lösung zum Einnehmen erhältlich:

- 1 Flasche zu 90 ml (90 ml) und eine 7,5 ml Dosierspritze.
- Mehrstückpackungen zu 450 ml (5 Flaschen zu je 90 ml) Lösung zum Einnehmen und fünf Dosierspritzen zu je 7,5 ml.

Die 7,5 ml Dosierspritze hat Markierungen von 0,8 ml bis 7,5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

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

Vor jedem Gebrauch gut schütteln. Sollten in der Lösung nach dem Schütteln Teilchen oder ein Niederschlag zu sehen sein, sollte der Patient die nächste Dosis einnehmen und seinen Arzt wegen einer neuen Verordnung aufsuchen.

Die Dosierspritze sollten unmittelbar nach Gebrauch mit warmem Wasser und Geschirrspülmittel ausgespült werden. Dadurch werden Arzneimittelrückstände entfernt. Vor erneutem Gebrauch **muss** die Spritze **trocken** sein.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/001  
EU/1/96/016/008

### **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**

**MM/JJJJ**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

### Sonstige Bestandteile:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Beige/hellgelbes bis gelbes Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

#### Dosierung

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

Bei der Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit anderen Proteaseinhibitoren muss die Fachinformation des jeweiligen Proteaseinhibitors beachtet werden. Die folgenden HIV-1-Proteasehemmer wurden zusammen mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik in den angegebenen Dosierungen untersucht:

##### *Erwachsene*

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

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

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

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

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

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

Danach beträgt die empfohlene Dosis Saquinavir 1000 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich.

Tipranavir 500 mg zweimal täglich mit Ritonavir 200 mg zweimal täglich (Tipranavir zusammen mit Ritonavir sollte nicht bei ART-naiven Patienten angewendet werden).  
Darunavir 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (ART). Darunavir 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich kann bei manchen antiretroviral vorbehandelten Patienten (ART) angewendet werden. (Weitere Informationen zur einmal täglichen Dosierung bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (ART) entnehmen Sie bitte der Fachinformation zu Darunavir).  
Darunavir 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich bei ART-naiven Patienten.

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da Ritonavir in erster Linie über die Leber metabolisiert wird, kann Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Abhängigkeit vom gleichzeitig angewendeten spezifischen Proteaseinhibitor angewendet werden. Da jedoch die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar ist, wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Erniedrigung der Gesamt-Clearance erwartet. Genaue Dosierungsangaben für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen entnehmen Sie bitte den entsprechenden Fachinformationen der jeweiligen gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

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

##### *Erwachsene*

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

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

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

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

#### *Kinder und Jugendliche (Kinder über 2 Jahre)*

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

#### **Dosierungsempfehlungen für Kinder für Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (zubereitet für 100 mg/10 ml)\*#**

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

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

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

Die Körperoberfläche kann mit folgender Formel berechnet werden:

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

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Pharmakokinetische Daten weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung an ältere Patienten nicht notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

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

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Kinder

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

#### Art der Anwendung

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

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

Die verschriebene Dosis von Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kann, nachdem sie mit Wasser vermengt wurde (wie in Abschnitt 6.6 beschrieben), über eine Magensonde verabreicht werden. Bitte befolgen Sie die Anleitung zur Verabreichung des Arzneimittels über eine Magensonde.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

*In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Ritonavir ein potentieller Inhibitor der CYP3A- und CYP2D6-vermittelten Biotransformation ist.

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

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

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Rationale
<b>Erhöhte oder erniedrigte Spiegel der Begleitmedikation</b>		
$\alpha_1$ -Adrenorezeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotension führen können (siehe Abschnitt 4.5).
Analgetika	Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen. Dadurch wird das Risiko einer schweren Atemdepression oder von hämatologischen Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.
Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin. Dadurch wird das Risiko von Arrhythmien oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.
Antibiotika	Fusidinsäure	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure und Ritonavir.
Antimykotika	Voriconazol	Gleichzeitige Einnahme von Ritonavir (400 mg zweimal täglich und mehr) und Voriconazol ist kontraindiziert aufgrund der Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Voriconazol und möglichen Verlustes der Wirkung (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Mögliche schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien durch diese Arzneimittel erhöht.
Antituberkulotika	Rifabutin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (500 mg zweimal täglich) als antiretrovirales Arzneimittel und Rifabutin ist kontraindiziert wegen erhöhter Serumkonzentrationen von Rifabutin und des Risikos von Nebenwirkungen, einschließlich Uveitis

		(siehe Abschnitt 4.4). Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Ritonavir als Wirkstoff zur Verbesserung der Pharmakokinetik und Rifabutin siehe Abschnitt 4.5.
Antipsychotika/ Neuroleptika	Clozapin, Pimozid  Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.  Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können zu Bewusstlosigkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, 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.
HMG-CoA- Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko von Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse erhöht (siehe Abschnitt 4.5).
PDE5-Hemmer	Avanafil  Sildenafil  Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).  Kontraindiziert nur, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) angewendet werden soll. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dadurch erhöhtes Risiko für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 unter „gleichzeitige Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion“.  Erhöhte Plasmakonzentrationen von Vardenafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Sedativa/Schlafmittel	Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam. Dadurch

		wird das Risiko einer starken Sedierung und einer Atemdepression durch diese Arzneimittel erhöht. (Besondere Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam, siehe Abschnitt 4.5.)
--	--	---

### **Erniedrigte Ritonavir-Spiegel**

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

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

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

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

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

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

#### Patienten mit chronischer Diarrhoe oder Malabsorption

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

#### Hämophilie

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

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer 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 Norvir unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Entzündliches Immunkonstitutionssyndrom

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-jiroveci-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

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

#### Lebererkrankungen

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

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

#### Nierenerkrankungen

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

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

#### Medikationsfehler

Besondere Aufmerksamkeit gilt der genauen Berechnung der Dosierung von Norvir, der Befolgung der ärztlichen Anweisung, der Informationen zum Einnehmen und der Dosieranleitung, um das Risiko von Medikationsfehlern und Unterdosierung gering zu halten. Dies ist besonders bei Säuglingen und jüngeren Kindern wichtig.

#### Osteonekrose

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

#### PR-Intervall-Verlängerung

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

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

##### *PDE5-Hemmer*

Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Patienten, die Ritonavir erhalten, geboten. Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir und diesen Arzneimitteln lässt einen wesentlichen Anstieg ihrer Konzentrationen erwarten und könnte zu Nebenwirkungen wie Hypotonie und verlängerter Erektion führen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil und 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 geringerem Maße durch CYP3A metabolisiert wird, verabreicht, so ist Vorsicht geboten und reduzierte Dosen sollten in Erwägung gezogen werden. Es wurde über eine Erhöhung von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Hemmung von Transportern zurückzuführen sein. Bei Anwendung mit Ritonavir zur

Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern angezeigt, wird Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Colchicin*

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

#### *Digoxin*

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

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

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

#### *Ethinylöstradiol*

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

#### *Glucocorticoide*

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir mit Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, außer wenn der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion, überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Trazodon*

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

#### *Rivaroxaban*

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

#### *Riociguat*

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

### *Vorapaxar*

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

### *Bedaquilin*

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

### *Delamanid*

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

### *Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik*

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

Zum Wirk- und Wechselwirkungsmechanismus der Proteaseinhibitoren siehe Abschnitt 4.5. Siehe auch die Fachinformation der gleichzeitig eingenommenen geboosteten Proteaseinhibitoren.

### *Saquinavir*

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

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

### *Tipranavir*

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

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

### *Fosamprenavir*

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

### *Atazanavir*

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

### Arzneimittel, die die Ritonavir-Spiegel beeinflussen

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

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

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

Interaktionen zwischen Ritonavir und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die keine Proteaseinhibitoren sind, und anderen, nicht antiretroviralen Arzneimitteln werden in der Tabelle unten aufgeführt.

### Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit Proteaseinhibitoren

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C <sub>min</sub>
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir <sup>2</sup>	↑ 64 %	↑ 5fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir infolge der CYP3A4-Hemmung. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 600 mg Amprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich nachgewiesen werden. Norvir Lösung zum Einnehmen darf nicht zusammen mit Amprenavir Lösung zum Einnehmen an Kinder verabreicht werden, da wegen der sonstigen Bestandteile in den beiden Darreichungsformen die Gefahr einer Toxizität besteht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Amprenavir.				
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11fach
			Atazanavir <sup>1</sup>	↑ 2fach	↑ 3-7fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Atazanavir infolge der CYP3A4-Hemmung. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 300 mg Atazanavir einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich in vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Atazanavir.				
Darunavir	600, einfach	100 q12h	Darunavir	↑ 14fach	
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Darunavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Darunavir muss zusammen mit Ritonavir eingenommen werden, um die therapeutische Wirksamkeit sicherzustellen. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Darunavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Darunavir.				
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ 2,4fach	↑ 11fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir (von Fosamprenavir) infolge der CYP3A4-Hemmung. Zur Gewährleistung der therapeutischen Wirksamkeit muss Fosamprenavir zusammen mit Ritonavir verabreicht werden. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich nachgewiesen werden. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Fosamprenavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Fosamprenavir.				
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 q12h	400 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4fach
			Ritonavir	↔	↔

	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Indinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht. Ein minimaler Nutzen der Ritonavir-vermittelten Verbesserung der Pharmakokinetik wird mit Dosierungen höher als 100 mg zweimal täglich erreicht. Das Risiko einer Nephrolithiasis kann sich bei Gabe einer Dosis von Ritonavir (100 mg zweimal täglich) zusammen mit Indinavir (800 mg zweimal täglich) erhöhen.				
Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 bis 39 %	ND
	750, einfach	500 q12h	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Nelfinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht. Ein minimaler Nutzen der Ritonavir-vermittelten Verbesserung der Pharmakokinetik wird mit Dosierungen höher als 100 mg zweimal täglich erreicht.				
Saquinavir	1000 q12h	100 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 15fach	↑ 5fach
			Ritonavir	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 17fach	ND
			Ritonavir	↔	↔
	<p>Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Saquinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Saquinavir darf nur in Kombination mit Ritonavir verabreicht werden. Mit der Kombination Ritonavir 100 mg zweimal täglich zusammen mit Saquinavir 1000 mg zweimal täglich werden über einen Zeitraum von 24 Stunden Saquinavirspiegel erreicht, die gleich oder höher sind als die, die mit Saquinavir 1200 mg dreimal täglich ohne Ritonavir erreicht werden.</p> <p>In einer klinischen Studie, die die Wechselwirkungen von 600 mg Rifampicin einmal täglich und 1000 mg Saquinavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich an gesunden Probanden untersuchte, wurden schwere Leberzellschädigungen mit Transaminasenerhöhungen um mehr als das 20fache gegenüber den oberen Normwerten 1 bis 5 Tage nach der gemeinsamen Einnahme beobachtet. Auf Grund des Risikos einer schweren Lebertoxizität dürfen Saquinavir/Ritonavir nicht zusammen mit Rifampicin angewendet werden.</p> <p>Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Saquinavir.</p>				
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑ 11fach	↑ 29fach
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Tipranavir infolge der CYP3A4-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.				
	<p>ND: nicht untersucht</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Atazanavir 400 mg einmal täglich.</li> <li>2. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Amprenavir 1200 mg zweimal täglich.</li> <li>3. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Indinavir 800 mg dreimal täglich.</li> <li>4. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Saquinavir 600 mg dreimal täglich.</li> </ol>				

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

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

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

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Alpha<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonist</b>				
Alfuzosin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Amphetamin-Derivate</b>				
Amphetamin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert wahrscheinlich CYP2D6 und in Folge davon erhöht sich die Konzentration von Amphetamin und seinen Derivaten. Es wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in einer antiretroviralen Dosierung (siehe Abschnitt 4.4).			
<b>Analgetika</b>				
Buprenorphin Norbuprenorphin Glucuronid-Metaboliten	16 q24h	100 q12h	↑ 57 % ↑ 33 % ↔	↑ 77 % ↑ 108 % ↔
	Der Anstieg der Plasmaspiegel von Buprenorphin und seines aktiven Metaboliten führte bei einer Gruppe von opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin oder Ritonavir bei gemeinsamer Anwendung möglicherweise nicht notwendig. Bei Einnahme von Ritonavir in Kombination mit anderen Proteaseinhibitoren und Buprenorphin sollten weitere Informationen zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation der gemeinsam angewendeten Proteaseinhibitoren entnommen werden.			
Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen  Fentanyl	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Pethidin, Piroxicam und Propoxyphen erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).  Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Fentanyl erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) bei gleichzeitiger Gabe von Fentanyl zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Methadon <sup>1</sup>	5, einfache Dosis	500 q12h	↓ 36 %	↓ 38 %
	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik kann eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden aufgrund der Induktion der Glucuronidierung. In Abhängigkeit 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.			
<b>Antiarrhythmika</b>				
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Digoxin	0,5, einfache i. v.- Dosis 0,4, einfache orale Dosis	300 q12h, 3 Tage  200 q12h, 13 Tage	↑ 86 %  ↑ 22 %	ND  ↔
Diese Wechselwirkung könnte auf der Veränderung des P-Glykoprotein-vermittelten Digoxin-Efflux durch Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik beruhen. Der Anstieg der Digoxin-Spiegel bei mit Ritonavir behandelten Patienten kann sich mit der Zeit nach erfolgter Induktion abschwächen (siehe Abschnitt 4.4).				
<b>Antiasthmatika</b>				
Theophyllin <sup>1</sup>	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43 %	↓ 32 %
Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir kann eine erhöhte Dosis von Theophyllin aufgrund der Induktion von CYP1A2 erforderlich sein.				
<b>Arzneimittel gegen Krebserkrankungen</b>				
Afatinib	20 mg, einfache Dosis 40 mg, einfache Dosis  40 mg, einfache Dosis	200 q12h/1h vorher 200 q12h/ zusammen eingenommen 200 q12h/6h danach	↑ 48 %  ↑ 19 %  ↑ 11 %	↑ 39 %  ↑ 4 %  ↑ 5 %
Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und der akuten P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung von AUC und C <sub>max</sub> ist abhängig vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Norvir (siehe Fachinformation Afatinib). Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.				
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund von CYP3A und P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Norvir. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			

Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin	Die Serumkonzentrationen können bei gleichzeitiger Einnahme mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.			
<b>Antikoagulantien</b>				
Rivaroxaban	10, einfache Dosis	600 q12h	↑ 153 %	↑ 55 %
	Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Ritonavir bei Patienten, die Rivaroxaban einnehmen, nicht empfohlen.			
Vorapaxar	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Norvir sollte vermieden werden (siehe die Fachinformation zu Vorapaxar).			
Warfarin	5, einfache Dosis	400 q12h		
S-Warfarin			↑ 9 %	↓ 9 %
R-Warfarin			↓ 33 %	↔
	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung der R-Warfarin-Spiegel, während nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet wurden. Erniedrigte R-Warfarin-Spiegel können zu einer Abschwächung der Antikoagulation führen. Deshalb wird die Überwachung der Antikoagulationsparameter bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik empfohlen.			
<b>Antikonvulsiva</b>				
Carbamazepin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Carbamazepin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen. Phenytoin kann die Serumspiegel von Ritonavir erniedrigen.			
<b>Antidepressiva</b>				
Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).			

Desipramin	100, einfache orale Dosierung	500 q12h	↑ 145 %	↑ 22 %
	Die AUC und die C <sub>max</sub> des 2-Hydroxy-Metaboliten werden um 15 % bzw. 67 % erniedrigt. Eine Dosisreduzierung von Desipramin bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen.			
Trazodon	50, einfache Dosis	200 q12h	↑ 2,4fach	↑ 34 %
	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik wurde ein Anstieg der Häufigkeit der durch Trazodon bedingten Nebenwirkungen festgestellt. Wenn Trazodon gemeinsam mit Ritonavir eingenommen wird, sollte die Kombination mit Vorsicht angewendet werden, das heißt Trazodon sollte mit der niedrigsten Dosierung begonnen und sowohl das klinische Ansprechen als auch die Verträglichkeit dabei überwacht werden.			
<b>Arzneimittel gegen Gicht</b>				
Colchicin	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir wird ein Ansteigen der Colchicin-Konzentrationen erwartet. Lebensbedrohliche Wechselwirkungen und Wechselwirkungen mit Todesfolge wurden von Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibition) behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für weitere Informationen siehe die Packungsbeilage zu Colchicin.			
<b>Antihistaminika</b>				
Astemizol, Terfenadin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik kann den P-Glykoprotein-vermittelten Efflux modifizieren und die Fexofenadin-Konzentration steigern. Die erhöhten Fexofenadin-Spiegel können sich nach erfolgter Induktion mit der Zeit abschwächen.			
Loratadin	Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Loratadin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Loratadin zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Antiinfektiva</b>				
Fusidinsäure	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Rifabutin <sup>1</sup>	150 täglich	500 q12h	↑ 4fach	↑ 2,5fach
25-O-desacetyl-Rifabutin-Metabolit			↑ 38fach	↑ 16fach
	Aufgrund des mehrfachen Anstiegs der AUC von Rifabutin ist die gleichzeitige Einnahme von Rifabutin zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die Reduktion der Rifabutin-Dosierung auf 150 mg dreimal pro Woche kann für			

	bestimmte Proteaseinhibitoren bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik indiziert sein. Bei gleichzeitiger Anwendung eines Proteaseinhibitors sollten spezielle Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entnommen werden. Bei der Behandlung von Tuberkulose bei HIV-Patienten sollten die offiziellen Leitlinien in Betracht gezogen werden.			
Rifampicin	Rifampicin induziert möglicherweise die Metabolisierung von Ritonavir. Die wenigen verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass bei Anwendung von Rifampicin zusammen mit hohen Dosen von Ritonavir (600 mg zweimal täglich) die zusätzlich induzierende Wirkung von Rifampicin (neben der induzierenden Wirkung von Ritonavir selbst) gering ist und möglicherweise keine klinisch relevanten Auswirkungen auf den Ritonavir-Spiegel in der Therapie mit hohen Ritonavir-Dosen hat. Der Einfluss von Ritonavir auf Rifampicin ist nicht bekannt.			
Voriconazol	200 q12h	400 q12h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 q12h	100 q12h	↓ 39 %	↓ 24 %
	Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel und Voriconazol ist wegen der Erniedrigung der Voriconazol-Konzentrationen <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die gemeinsame Gabe von Voriconazol und Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.			
Atovaquon	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel induziert die Glucuronidierung und als Folge dessen wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe von Atovaquon zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Bedaquilin	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie mit einer Einmalgabe von Bedaquilin und einer Mehrfachgabe von Lopinavir/Ritonavir war die Bedaquilin-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 Bedaquilin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquilin).			
Clarithromycin	500 q12h	200 q8h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH-Clarithromycin-Metabolit			↓ 100 %	↓ 99 %
	Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik verabreicht werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte folgende Dosisanpassung berücksichtigt werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei einer Kreatininclearance von 30 bis 60 ml/min, Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 75 % bei einer Kreatininclearance kleiner als 30 ml/min.			
Delamanid	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie			

	mit gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich für 14 Tage, erhöhte sich die Exposition gegenüber dem Delamanid-Metaboliten, DM-6705, um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).			
Erythromycin, Itraconazol	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Erythromycin und Itraconazol erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin und Itraconazol zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Ketoconazol	200 täglich	500 q12h	↑ 3,4fach	↑ 55 %
	Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalen Beschwerden und Leberstörungen, muss eine Dosisreduzierung von Ketoconazol bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik in Betracht gezogen werden.			
Sulfamethoxazol/ Trimethoprim <sup>2</sup>	800/160, einfache Dosis	500 q12h	↓ 20 %/↑ 20 %	↔
	Eine Dosierungsänderung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung ist nicht notwendig.			
<b>Antipsychotika/ Neuroleptika</b>				
Clozapin, Pimozid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Haloperidol, Risperidon, Thioridazin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Medikamente zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen.			
Quetiapin	Ritonavir inhibiert CYP3A und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Quetiapin erwartet. Die gleichzeitige Einnahme von Norvir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die in Zusammenhang mit Quetiapin bestehende Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Beta-2-Agonist (langanhaltend)</b>				
Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4 und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Salmeterol erwartet. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.			
<b>Kalziumantagonisten</b>				

Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Kalziumantagonisten erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Endothelin-Antagonisten</b>				
Bosentan	Die gleichzeitige Einnahme von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale Bosentan Steady-State-Konzentrationen ( $C_{max}$ ) und die Blutspiegelkurve (AUC) erhöhen.			
Riociguat	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund von CYP3A und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Norvir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Riociguat).			
<b>Ergotamine</b>				
Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Ergotaminen erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel</b>				
Cisaprid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Cisaprid erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>HCV-Protease-Inhibitor</b>				
Simeprevir	200 qd	100 q12h	↑ 7,2fach	↑ 4,7fach
	Aufgrund der CYP3A4-Inhibition erhöht Ritonavir die Plasmakonzentrationen von Simeprevir. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir mit Simeprevir wird nicht empfohlen.			

<b>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</b>				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktasehemmern wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, werden bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen erwartet. Da erhöhte Konzentrationen von Lovastatin und Simvastatin zu Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen können, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A abhängig. Es wurde über eine Erhöhung von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Hemmung von Transportern zurückzuführen sein. Bei Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.			
<b>Hormonelle Kontrazeptiva</b>				
Ethinylöstradiol	50 µg, einfache Dosis	500 q12h	↓ 40 %	↓ 32 %
	Aufgrund der Erniedrigungen der Ethinylöstradiol-Konzentrationen müssen Barriere- oder andere nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.4).			
<b>Immunsuppressiva</b>				
Cyclosporin, Tacrolimus, Everolimus	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Tacrolimus oder Everolimus erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)</b>				
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 <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Tadalafil	20, einfache Dosis	200 q12h	↑ 124 %	↔
	Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist mit Vorsicht und mit einer verringerten Dosis von nicht mehr als 10 mg alle 72 Stunden unter verstärkter Überwachung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Einnahme von Tadalafil mit Ritonavir bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie siehe die Fachinformation von Tadalafil.			
Vardenafil	5, einfache Dosis	600 q12h	↑ 49fach	↑ 13fach
	Die gleichzeitige Einnahme von Vardenafil und Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Sedativa/Beruhigungsmittel</b>				
Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral und parenteral verabreichtes Midazolam	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Einnahme von Norvir kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins verursachen. Es wurden keine Interaktionsstudien bei gleichzeitiger Anwendung von Norvir und Benzodiazepinen durchgeführt. Basierend auf Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren werden signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentrationen bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb darf Norvir nicht zusammen mit oralem Midazolam eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3), während Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Norvir und parenteral verabreichtem Midazolam geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4fachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin. Falls Norvir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensiv-Station oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.			

Triazolam	0,125, einfache Dosis	200, 4 Dosen	↑ > 20fach	↑ 87 %
	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Triazolam erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Pethidin	50, orale einfache Dosis	500 q12h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpethidin-Metabolit			↑ 47 %	↑ 87 %
	Die Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist <b>kontraindiziert</b> wegen des Konzentrationsanstiegs des Metaboliten Norpethidin, der sowohl eine analgetische als auch ZNS-stimulierende Wirkung hat. Erhöhte Norpethidin-Konzentrationen erhöhen möglicherweise das Risiko für Störungen des ZNS (z. B. Krampfanfälle), siehe Abschnitt 4.3.			
Alprazolam	1, Einfachdosis	200 q12h, 2 Tage	↑ 2,5fach	↔
		500 q12h, 10 Tage	↓ 12 %	↓ 16 %
	Der Metabolismus von Alprazolam wurde nach Gabe von Ritonavir inhibiert. Nach 10-tägiger Ritonavir-Einnahme wurde kein inhibitorischer Effekt von Ritonavir mehr beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Alprazolam zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.			
Buspiron	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Buspiron erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Buspiron zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Schlafmittel</b>				
Zolpidem	5	200, 4 Dosen	↑ 28 %	↑ 22 %
	Bei sorgfältiger Überwachung auf übermäßige sedative Auswirkungen kann Zolpidem zusammen mit Ritonavir eingenommen werden.			
<b>Rauchentwöhnung</b>				
Bupropion	150 150	100 q12h 600 q12h	↓ 22 % ↓ 66 %	↓ 21 % ↓ 62 %
	Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet, dass es bei gleichzeitiger Einnahme von Bupropion mit wiederholten Ritonavir-Dosen zu erniedrigten Bupropion-Spiegeln kommt. Man geht davon aus, dass diese Effekte die Induktion der Bupropion-Metabolisierung widerspiegeln. Die empfohlene Bupropion-Dosis sollte nicht überschritten werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir CYP2B6 <i>in vitro</i> inhibiert. Im Gegensatz zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir gab es bei einer kurzzeitigen Gabe mit niedrigen Ritonavir-Dosen (zweimal täglich 200 mg für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropionkonzentrationen erst einige Tage nach Beginn der gemeinsamen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.			

<b>Steroide</b>				
Fluticasonpropionat, wässriges Nasenspray	200 µg qd	100 q12h	↑ ~350fach	↑ ~25fach
	Systemische corticosteroide Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion (in oben genannter Studie sanken die Plasmakortisol-Spiegel um 86 %), wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir und Fluticasonpropionat inhalativ oder intranasal anwendeten. Ähnliche Wirkungen können auch bei anderen Corticosteroiden, die über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik und diesen Glucocorticoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glucocorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.			
Dexamethason	Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Dexamethason erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Prednisolon	20	200 q12h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Prednisolon zusammen mit Ritonavir wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon nahm um 37 % bzw. 28 % nach 4 bzw. 14 Tagen zu.			
	ND: nicht untersucht 1. Basierend auf einem Parallelgruppenvergleich. 2. Sulfamethoxazol wurde zusammen mit Trimethoprim verabreicht.			

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.

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

#### Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik

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

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

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

Basierend auf Interaktionsstudien, die mit Ritonavir-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 begrenzte Anzahl (> 800) schwangerer Frauen war während der Schwangerschaft Ritonavir ausgesetzt; eine sehr begrenzte Zahl (< 300) war 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 limitierten Daten weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten, verglichen mit der beobachteten Rate aus Fehlbildungsregistern, hin.

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

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

### Stillzeit

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

### 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. Schwindel ist eine bekannte Nebenwirkung und sollte bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen beachtet werden.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### *Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik*

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sind abhängig von den jeweils gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren. Weitere Informationen zu den Nebenwirkungen finden Sie in den entsprechenden Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren.

#### *Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel*

### Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen

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

### Nebenwirkungstabelle

Die folgenden Nebenwirkungen von mittlerer bis schwerer Intensität wurden mit möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit Ritonavir berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben: sehr häufig > 1/10; häufig > 1/100 bis < 1/10; gelegentlich > 1/1000 bis < 1/100; selten > 1/10 000 bis < 1/1000; nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht bewertet werden).

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

<b>Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Blut und lymphatisches System	Häufig	Leukozyten erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Neutrophile erniedrigt, Eosinophile erhöht, Thrombozyten erniedrigt
	Gelegentlich	Neutrophile erhöht
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit einschließlich Urtikaria und Gesichtssödem
	Selten	Anaphylaxie

<b>Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Gicht, Ödeme, periphere Ödeme, Dehydratation (meist im Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen)
	Gelegentlich	Diabetes mellitus
	Selten	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dysgeusie, orale und periphere Parästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
	Häufig	Schlaflosigkeit, Angstzustände, Verwirrung, Aufmerksamkeitsstörung, Synkope, Krampfanfall
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
Herzkrankungen	Gelegentlich	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie einschließlich orthostatische Hypotonie, Kälte der Körperperipherie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr häufig	Pharyngitis, Schmerzen im Mund-Rachen-Bereich, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen (Ober- und Unterbauch), Übelkeit, Durchfall (einschließlich schweren Durchfalls mit Störungen des Elektrolythaushalts), Erbrechen, Dyspepsie
	Häufig	Appetitlosigkeit, Blähungen, Geschwürbildung im Mund, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Refluxerkrankung, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis (einschließlich erhöhte GOT, GPT und GGT), Bilirubin im Blut erhöht (einschließlich Ikterus)

<b>Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Juckreiz, Exanthem (einschließlich erythematösen und makulopapulösen Exanths)
	Häufig	Akne
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskel-, Knochen- und Bindegewebskrankungen	Sehr häufig	Arthralgie und Rückenschmerzen
	Häufig	Myositis, Rhabdomyolyse, Myalgie, Myopathie, erhöhte CPK
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Vermehrte Miktion, Nierenfunktionsstörung (z. B. Oligurie, Kreatinin erhöht)
	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfungssyndrom einschließlich Asthenie, Erröten (Flushing), Hitzegefühl
	Häufig	Fieber, Gewichtsverlust
Laborparameter	Häufig	Amylase erhöht, freies und Gesamtthyroxin erniedrigt
	Gelegentlich	Glucose erhöht, Magnesium erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

#### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

### *Kinder*

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

## **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 beobachteten Vergiftungszeichen bestehen aus verminderter Aktivität, Ataxie, Atemnot und Zittern.

### Behandlung

Gegen die Überdosierung von Ritonavir gibt es kein spezielles Gegenmittel. Die Behandlung einer Überdosierung von Ritonavir sollte allgemeine Maßnahmen umfassen, wie z. B. die Überwachung der Vitalfunktionen und die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Aufgrund der Löslichkeit und einer möglichen Ausscheidung durch den Verdauungstrakt wird empfohlen, zur Behandlung der Überdosierung, eine Magenspülung durchzuführen und Aktivkohle zu verabreichen. Da Ritonavir in hohem Maße von der Leber umgesetzt wird und eine hohe Proteinbindung besitzt, ist eine nennenswerte Beseitigung von Ritonavir durch Dialyse nicht zu erwarten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik

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

#### Ritonavir als antivirales Arzneimittel

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

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

#### Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (einmal täglich 400 mg Moxifloxacin) Crossover-Studie wurde das QTc-Intervall bei 45 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95 % Konfidenzintervall) beim QTc des Placebos 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 QTc von  $\geq 60$  ms vom Ausgangswert oder ein QTc-Intervall, welches den klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms überschritten hätte, zu beobachten.

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

#### Resistenzen

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

Die Reduktion der antiretroviralen Aktivität von Ritonavir ist hauptsächlich mit den Protease-Mutationen V82A/F/T/S und 184V assoziiert. Eine Akkumulation anderer Mutationen im

Protease-Gen (einschließlich der Positionen 20, 33, 36, 46, 54, 71 und 90) kann ebenfalls zur Resistenz gegenüber Ritonavir beitragen. Im Allgemeinen kann eine Akkumulierung von Mutationen, die mit Ritonavir-Resistenzen assoziiert sind, das Ansprechen anderer Proteaseinhibitoren reduzieren. Die Fachinformationen anderer Proteaseinhibitoren oder offiziell verfügbare kontinuierliche Informationen sollten für spezifische Informationen zu Protease-Mutationen, die mit einem reduzierten Ansprechen assoziiert sind, herangezogen werden.

#### Klinisch-pharmakodynamische Angaben

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

##### *Anwendung bei Erwachsenen*

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

In einer Studie (1996 beendet) mit weniger fortgeschrittenen HIV-1-positiven Patienten (CD4-Zahl 200 – 500 Zellen/ $\mu\text{l}$ ) ohne antiretrovirale Vorbehandlung, wies Ritonavir in Kombinationstherapie mit Zidovudin sowie in Monotherapie eine Verminderung des Virusspiegels im Plasma sowie einen CD4-Zellanstieg auf. Bei der mit Ritonavir behandelten Gruppe betrug unter 48 Wochen Therapie die durchschnittliche Abweichung der HIV-RNS-Spiegel  $-0,88 \log_{10}$  im Vergleich zu  $-0,66 \log_{10}$  bei der mit Ritonavir und Zidovudin behandelten Gruppe und  $-0,42 \log_{10}$  in der Monotherapie mit Zidovudin.

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

##### *Anwendung bei Kindern*

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

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

In einer im Jahr 2000 beendeten Studie erhielten 76 HIV-1-infizierte, Proteaseinhibitor-naive und Lamivudin- und/oder Stavudin-naive Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren alle 12 Stunden 350 oder 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  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- $\text{mg}/\text{m}^2$ -Dosierung eine Reduzierung der HIV-1-RNA im Plasma auf  $\leq 400$  Kopien/ml in Woche 48.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Zur Zeit gibt es keine intravenöse Ritonavirformulierung, so dass die Höhe der Absorption und die absolute Bioverfügbarkeit bisher nicht bestimmt werden konnten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ritonavir wurden in Mehrfachdosisstudien an HIV-infizierten, erwachsenen Probanden im nüchternen Zustand untersucht. In den Mehrfachdosisstudien war die Ritonavirakkumulation 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 Dosierbreite.

Die über dem gesamten Dosierungsschema beobachteten pharmakokinetischen Parameter von Ritonavir allein sind in der unten stehenden Tabelle aufgelistet.

### Ritonavir-Dosierungsschema

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

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

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

Die Ritonavir AUC und  $C_{max}$  nach Anwendung einer einzelnen 100 mg Dosis Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind bioäquivalent zur 100 mg Lösung zum Einnehmen nach einer Mahlzeit.

### Auswirkung von Nahrung auf die Absorption

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

### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen ( $V_B/F$ ) von Ritonavir beträgt ca. 20 – 40 l nach einer Einzeldosis von 600 mg. Die Eiweißbindung von Ritonavir im menschlichen Plasma betrug 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  $^{14}\text{C}$ -markiertem Ritonavir bei Ratten zeigten, dass die höchsten Konzentrationen von Ritonavir in Leber, Nebennieren, Pankreas, Nieren und Schilddrüse vorlagen. Die in den Lymphknoten von Ratten gemessenen Gewebe-Plasma-Quotienten von ca. 1 lassen darauf schließen, dass sich Ritonavir auch im Lymphgewebe verteilt. In das Gehirn tritt Ritonavir nur geringfügig über.

#### Metabolismus

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

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 Class A und B, 400 mg zweimal täglich) war die Ritonavir-Konzentration nach Normalisierung der Dosis zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

#### *Kinder*

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

(Cl/F/m<sup>2</sup>) von Ritonavir bei Kindern über 2 Jahre ungefähr 1,5- bis 1,7-mal schneller als bei Erwachsenen.

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon  
Sorbitanlaurat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

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

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

## 6.6 Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

### Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln:

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

### Einnahme zusammen mit Flüssigkeit:

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/009

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 1996  
Datum der letzten Verlängerung: 26. August 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

### **MM/JJJJ**

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

## **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 [Abbott Logo] und „NK“-Prägung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

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

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

#### Dosierung

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

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

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

##### *Erwachsene*

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

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

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

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

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

Bei ART-naiven Patienten wird für die ersten sieben Behandlungstage eine Startdosis von Saquinavir 500 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich empfohlen. Danach beträgt die empfohlene Dosis Saquinavir 1000 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich.

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

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

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Ritonavir wird für Kinder über 2 Jahre empfohlen.

Weitere Dosierungsempfehlungen siehe die Fachinformationen der anderen Proteaseinhibitoren, die für die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir geeignet sind.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da Ritonavir in erster Linie über die Leber metabolisiert wird, kann Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Abhängigkeit vom gleichzeitig angewendeten spezifischen Proteaseinhibitor angewendet werden.

Da jedoch die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar ist, wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Erniedrigung der Gesamt-Clearance erwartet.

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

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

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

##### *Erwachsene*

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

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

Die Behandlung sollte für einen Zeitraum von 3 Tagen mit 300 mg (3 Tabletten) zweimal täglich begonnen und in 100-mg-Schritten (1 Tablette) zweimal täglich bis zu 600 mg zweimal täglich

innerhalb von 14 Tagen angehoben werden. Die Patienten sollten nicht länger als 3 Tage mit 300 mg zweimal täglich behandelt werden.

#### *Kinder und Jugendliche (Kinder über 2 Jahre)*

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

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

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

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere*

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

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

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

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

##### *Kinder*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Norvir bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht untersucht. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, es können jedoch keine Dosisempfehlungen gemacht werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

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

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Rationale
<b>Erhöhte oder erniedrigte Spiegel der Begleitmedikation</b>		
$\alpha_1$ -Adrenorezeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotension führen können (siehe Abschnitt 4.5).
Analgetika	Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen. Dadurch wird das Risiko einer schweren Atemdepression oder von hämatologischen Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.
Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, 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.
Antimykotika	Voriconazol	Gleichzeitige Einnahme von Ritonavir (400 mg zweimal täglich und mehr) und Voriconazol ist kontraindiziert aufgrund der Erniedrigung der

		Plasmakonzentrationen von Voriconazol und möglichen Verlustes der Wirkung (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Mögliche schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien durch diese Arzneimittel erhöht.
Antituberkulotika	Rifabutin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (500 mg zweimal täglich) als antiretrovirales Arzneimittel und Rifabutin ist kontraindiziert wegen erhöhter Serumkonzentrationen von Rifabutin und des Risikos von Nebenwirkungen, einschließlich Uveitis (siehe Abschnitt 4.4). Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik und Rifabutin siehe Abschnitt 4.5.
Antipsychotika/ Neuroleptika	Clozapin, Pimozid  Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel erhöht.  Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können zu Bewusstlosigkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methyletergonovin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ergotaminen führen zu akuter Ergotoxizität, gekennzeichnet durch periphere Vasospasmen und Ischämie.
GI- motilitätsmodifizierende Pharmaka	Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien durch dieses Arzneimittel erhöht.
HMG-CoA- Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko von Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht

		(siehe Abschnitt 4.5).
PDE5-Hemmer	Avanafil  Sildenafil  Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).  Kontraindiziert nur, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) angewendet werden soll. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dadurch erhöhtes Risiko für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). 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 angewendetes Midazolam und Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetem Midazolam und Triazolam. Dadurch wird das Risiko einer starken Sedierung und einer Atemdepression durch diese Arzneimittel erhöht. (Besondere Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam, siehe Abschnitt 4.5.)

#### Erniedrigte Ritonavir-Spiegel

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

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

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

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

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

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

##### Patienten mit chronischer Diarrhoe oder Malabsorption

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

##### Hämophilie

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

##### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer 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-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

##### Pankreatitis

Eine Pankreatitis muss bei klinischen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden) oder abweichenden Laborwerten (wie erhöhte Serumlipase- oder -amylase-Werte) in Erwägung gezogen werden. Patienten mit diesen Anzeichen oder Symptomen sollten untersucht werden. Bei einer Pankreatitis-Diagnose muss die Behandlung mit Norvir unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

##### 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-jiroveci-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) im Zusammenhang mit einem 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 Therapie bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung erwogen werden.

### Nierenerkrankungen

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

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

### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von 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 asymptotische Verlängerung des PR-Intervalls. Selten wurde bei Patienten, die Ritonavir einnehmen und bei denen eine strukturelle Herzerkrankung und eine vorbestehende Anomalie des Reizleitungssystems zugrunde liegt, oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das PR-Intervall verlängern (wie z. B. Verapamil oder Atazanavir), über einen AV-Block II. bis III. Grades berichtet. Bei solchen Patienten sollte Norvir mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

#### *PDE5-Hemmer*

Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Patienten, die Ritonavir erhalten, geboten. Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir und diesen Arzneimitteln lässt einen wesentlichen Anstieg ihrer Konzentrationen erwarten und könnte zu Nebenwirkungen wie Hypotonie und verlängerter Erektion führen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil oder Vardenafil mit Ritonavir ist kontraindiziert (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 geringerem Maße durch CYP3A metabolisiert wird, verabreicht, so ist Vorsicht geboten und reduzierte Dosen sollten in Erwägung gezogen werden. Es wurde über eine Erhöhung von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Hemmung von Transportern zurückzuführen sein. Bei Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern angezeigt, wird Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Colchicin*

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

#### *Digoxin*

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

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

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

#### *Ethinylöstradiol*

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

#### *Glucocorticoide*

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir mit Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, außer, wenn der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion, überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Trazodon*

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

#### *Rivaroxaban*

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

#### *Riociguat*

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

#### *Vorapaxar*

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

#### *Bedaquilin*

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

#### *Delamanid*

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

#### *Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik*

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

Zum Wirk- und Wechselwirkungsmechanismus der Proteaseinhibitoren siehe Abschnitt 4.5. Siehe auch die Fachinformation der gleichzeitig eingenommenen geboosteten Proteaseinhibitoren.

#### *Saquinavir*

Ritonavir-Dosen, die höher als 100 mg zweimal täglich sind, sollten nicht angewendet werden. Höhere Ritonavir-Dosen zeigten ein verstärktes Auftreten von Nebenwirkungen. Die gleichzeitige Einnahme von Saquinavir zusammen mit Ritonavir führt, hauptsächlich bei

Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, zu schweren Nebenwirkungen, vor allem diabetischer Ketoacidose und Leberfunktionsstörungen.

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

#### *Tipranavir*

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

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

#### *Fosamprenavir*

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

#### *Atazanavir*

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

Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Atazanavir.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Ritonavir weist eine hohe Affinität zu einigen Isoformen des Cytochrom P450 (CYP) auf und hemmt möglicherweise die Oxidation in der folgenden Reihenfolge: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Arzneimitteln, die primär über CYP3A metabolisiert werden, können die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen und in der Folge die therapeutischen bzw. unerwünschten Wirkungen verstärken oder verlängern. Bei bestimmten Arzneimitteln (z. B. Alprazolam) kann der inhibitorische Effekt von Ritonavir auf CYP3A4 mit der Zeit nachlassen. Ritonavir weist auch eine hohe Affinität zum P-Glycoprotein auf und hemmt möglicherweise diesen Transporter. Der inhibitorische Effekt von Ritonavir (mit oder ohne andere Proteaseinhibitoren) auf die P-gp-Aktivität kann mit der Zeit nachlassen (z. B. Digoxin und Fexofenadin – siehe Tabelle unten „Auswirkungen von Ritonavir auf nicht antiretrovirale, gemeinsam angewendete Arzneimittel“). Ritonavir induziert möglicherweise auch die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Dadurch kann die Biotransformation einiger Arzneimittel, die über diese Enzyme metabolisiert werden, erhöht werden. Daraus kann sich eine erniedrigte systemische Verfügbarkeit ergeben, die eine abgeschwächte oder verkürzte Wirksamkeit nach sich zieht.

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

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

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

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

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

Interaktionen zwischen Ritonavir und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die keine Proteaseinhibitoren sind, und anderen nicht antiretroviralen Arzneimitteln werden in der Tabelle unten aufgeführt.

### **Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit Proteaseinhibitoren**

<b>Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel</b>	<b>Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)</b>	<b>Dosierung von Norvir (mg)</b>	<b>Untersuchtes Arzneimittel</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir <sup>2</sup>	↑ 64 %	↑ 5fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir infolge der CYP3A4-Hemmung. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 600 mg Amprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich nachgewiesen werden. Norvir Lösung zum Einnehmen darf nicht zusammen mit Amprenavir Lösung zum Einnehmen an Kinder verabreicht werden, da wegen der sonstigen Bestandteile in den beiden Darreichungsformen die Gefahr einer Toxizität besteht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Amprenavir.				
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11fach
			Atazanavir <sup>1</sup>	↑ 2fach	↑ 3 - 7fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Atazanavir infolge der CYP3A4-Hemmung. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 300 mg Atazanavir einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich in vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Atazanavir.				
Darunavir	600, einfach	100 q12h	Darunavir	↑ 14fach	

	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Darunavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Darunavir muss zusammen mit Ritonavir eingenommen werden, um die therapeutische Wirksamkeit sicherzustellen. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Darunavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Darunavir.				
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ 2,4fach	↑ 11fach
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir (von Fosamprenavir) infolge der CYP3A4-Hemmung. Zur Gewährleistung der therapeutischen Wirksamkeit muss Fosamprenavir zusammen mit Ritonavir verabreicht werden. In klinischen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich nachgewiesen werden. Höhere Ritonavir-Dosen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Fosamprenavir wurden nicht untersucht. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Fosamprenavir.				
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 q12h	400 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4fach
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Indinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht. Ein minimaler Nutzen der Ritonavir-vermittelten Verbesserung der Pharmakokinetik wird mit Dosierungen höher als 100 mg zweimal täglich erreicht. Das Risiko einer Nephrolithiasis kann sich bei Gabe einer Dosis von Ritonavir (100 mg zweimal täglich) zusammen mit Indinavir (800 mg zweimal täglich) erhöhen.				
Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 bis 39 %	ND
	750, einfach	500 q12h	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Nelfinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht untersucht. Ein minimaler Nutzen der Ritonavir-vermittelten Verbesserung der Pharmakokinetik wird mit Dosierungen höher als 100 mg zweimal täglich erreicht.				
Saquinavir	1000 q12h	100 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 15fach	↑ 5fach
			Ritonavir	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 17fach	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Saquinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Saquinavir darf nur in Kombination mit Ritonavir verabreicht werden. Mit der Kombination Ritonavir 100 mg zweimal täglich zusammen mit Saquinavir 1000 mg zweimal täglich werden über einen Zeitraum von 24 Stunden Saquinavirspiegel erreicht, die gleich oder höher sind als die, die mit Saquinavir 1200 mg dreimal täglich ohne Ritonavir erreicht werden.  In einer klinischen Studie, die die Wechselwirkungen von 600 mg Rifampicin einmal täglich und 1000 mg Saquinavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich an gesunden Probanden untersuchte, wurden schwere Leberzellschädigungen mit Transaminasenerhöhungen um mehr als das 20fache gegenüber den oberen Normwerten 1 bis 5 Tage nach der gemeinsamen Einnahme beobachtet. Auf Grund des Risikos einer schweren Lebertoxizität dürfen Saquinavir/Ritonavir nicht zusammen mit Rifampicin angewendet werden.				

	Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Saquinavir.				
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑ 11fach	↑ 29fach
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Tipranavir infolge der CYP3A-Hemmung. Tipranavir muss zusammen mit einer niedrigen Dosis Ritonavir angewendet werden, um die therapeutische Wirkung sicherzustellen. Ritonavir-Dosen kleiner als 200 mg zweimal täglich dürfen nicht zusammen mit Tipranavir verabreicht werden, da sie möglicherweise die Wirksamkeit dieser Kombination verändern. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Tipranavir.				
ND: nicht untersucht					
1. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Atazanavir 400 mg einmal täglich.					
2. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Amprenavir 1200 mg zweimal täglich.					
3. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Indinavir 800 mg dreimal täglich.					
4. Basierend auf einer Vergleichsstudie mit Saquinavir 600 mg dreimal täglich.					

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

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C <sub>min</sub>
Didanosin	200 q12h	600 q12h 2h später	Didanosin	↓ 13 %	↔
	Da Ritonavir zusammen mit einer Mahlzeit, Didanosin dagegen nüchtern eingenommen werden soll, sollten zwischen den Einnahmen der beiden Arzneimittel zweieinhalb Stunden liegen. Eine Änderung der Dosierung ist nicht notwendig.				
Delavirdin	400 q8h	600 q12h	Delavirdin <sup>1</sup>	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50 %	↑ 75 %
	Basierend auf dem Vergleich mit historischen Daten schien die Pharmakokinetik von Delavirdin Ritonavir nicht zu beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Delavirdin soll eine Dosisreduktion von Ritonavir erwogen werden.				
Efavirenz	600 q24h	500 q12h	Efavirenz	↑ 21 %	
			Ritonavir	↑ 17 %	
	Eine höhere Nebenwirkungsrate (z. B. Schwindel, Übelkeit, Parästhesien) und abweichende Laborwerte (erhöhte Leberenzyme) konnten bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz mit Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel beobachtet werden.				
Maraviroc	100 q12h	100 q12h	Maraviroc	↑ 161 %	↑ 28 %
	Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Maraviroc infolge der CYP3A-Hemmung. Maraviroc kann zusammen mit Ritonavir eingenommen werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Maraviroc.				
Nevirapin	200 q12h	600 q12h	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔

	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir zusammen mit Nevirapin führt weder bei Nevirapin noch bei Ritonavir zu klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik.				
Raltegravir	400 einfach	100 q12h	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer geringfügigen Abnahme der Raltegravir-Spiegel.				
Zidovudin	200 q8h	300 q6h	Zidovudin	↓ 25 %	ND
	Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies äußert sich in einer leichten Erniedrigung der Zidovudinspiegel. Eine Dosierungsänderung ist nicht notwendig.				
ND: nicht untersucht 1. Basierend auf einer Vergleichsstudie.					

### Auswirkungen von Ritonavir auf nicht antiretrovirale, gemeinsam verabreichte Arzneimittel

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Norvir (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C <sub>max</sub> des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
<b>Alpha<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonist</b>				
Alfuzosin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Amphetamin-Derivate</b>				
Amphetamin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert wahrscheinlich CYP2D6 und in Folge davon erhöht sich die Konzentration von Amphetamin und seinen Derivaten. Es wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in einer antiretroviralen Dosierung (siehe Abschnitt 4.4).			
<b>Analgetika</b>				
Buprenorphin Norbuprenorphin Glucuronid-Metaboliten	16 q24h	100 q12h	↑ 57 % ↑ 33 % ↔	↑ 77 % ↑ 108 % ↔
	Der Anstieg der Plasmaspiegel von Buprenorphin und seines aktiven Metaboliten führte bei einer Gruppe von opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin oder Ritonavir bei gemeinsamer Anwendung möglicherweise nicht notwendig. Bei Einnahme von Ritonavir in Kombination mit anderen Proteaseinhibitoren und Buprenorphin sollten weitere Informationen zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation der gemeinsam			

	angewendeten Proteaseinhibitoren entnommen werden.			
Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Pethidin, Piroxicam und Propoxyphen erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Fentanyl erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) bei gleichzeitiger Gabe von Fentanyl zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Methadon <sup>1</sup>	5, einfache Dosis	500 q12h	↓ 36 %	↓ 38 %
	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik kann eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden aufgrund der Induktion der Glucuronidierung. In Abhängigkeit 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.			
<b>Antiarrhythmika</b>				
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Digoxin	0,5, einfache i. v.-Dosis 0,4, einfache orale Dosis	300 q12h, 3 Tage 200 q12h, 13 Tage	↑ 86 % ↑ 22 %	ND ↔
	Diese Wechselwirkung könnte auf der Veränderung des P-Glykoprotein vermittelten Digoxin-Efflux durch Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik beruhen. Der Anstieg der Digoxin-Spiegel bei mit Ritonavir behandelten Patienten kann sich mit der Zeit, nach erfolgter Induktion, abschwächen (siehe Abschnitt 4.4).			
<b>Antiasthmatika</b>				
Theophyllin <sup>1</sup>	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43 %	↓ 32 %
	Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir kann eine erhöhte Dosis von Theophyllin aufgrund der Induktion von CYP1A2 erforderlich sein.			

<b>Arzneimittel gegen Krebserkrankungen</b>				
Afatinib	20 mg, einfache Dosis	200 q12h/1h vorher	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, einfache Dosis	200 q12h/ zusammen eingenommen	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, einfache Dosis	200 q12h/6h danach	↑ 11 %	↑ 5 %
Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und der akuten P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung von AUC und C <sub>max</sub> ist abhängig vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Norvir (siehe Fachinformation Afatinib). Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.				
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund von CYP3A und P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Norvir. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			
Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin	Die Serumkonzentrationen können bei gleichzeitiger Einnahme mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.			
<b>Antikoagulantien</b>				
Rivaroxaban	10, einfache Dosis	600 q12h	↑ 153 %	↑ 55 %
Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Ritonavir bei Patienten, die Rivaroxaban einnehmen, nicht empfohlen.				
Vorapaxar	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Norvir sollte vermieden werden (siehe die Fachinformation zu Vorapaxar).			
Warfarin	5, einfache Dosis	400 q12h		
S-Warfarin			↑ 9 %	↓ 9 %
R-Warfarin			↓ 33 %	↔
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung der R-Warfarin-Spiegel, während nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet wurden. Erniedrigte R-Warfarin-Spiegel können zu einer Abschwächung der Antikoagulation führen. Deshalb wird die Überwachung der Antikoagulationsparameter bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik empfohlen.				
<b>Antikonvulsiva</b>				
Carbamazepin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als			

	antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Carbamazepin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen. Phenytoin kann die Serumspiegel von Ritonavir erniedrigen.			
<b>Antidepressiva</b>				
Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).			
Desipramin	100, einfache orale Dosierung	500 q12h	↑ 145 %	↑ 22 %
	Die AUC und die C <sub>max</sub> des 2-Hydroxy-Metaboliten werden um 15 % bzw. 67 % erniedrigt. Eine Dosisreduzierung von Desipramin bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen.			
Trazodon	50, einfache Dosis	200 q12h	↑ 2,4fach	↑ 34 %
	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik wurde ein Anstieg der Häufigkeit der durch Trazodon bedingten Nebenwirkungen festgestellt. Wenn Trazodon gemeinsam mit Ritonavir eingenommen wird, sollte die Kombination mit Vorsicht angewendet werden, das heißt Trazodon sollte mit der niedrigsten Dosierung begonnen und sowohl das klinische Ansprechen als auch die Verträglichkeit dabei überwacht werden.			
<b>Arzneimittel gegen Gicht</b>				
Colchicin	Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir wird ein Ansteigen der Colchicin-Konzentrationen erwartet. Lebensbedrohliche Wechselwirkungen und Wechselwirkungen mit Todesfolge wurden von Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibition) behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für weitere Informationen siehe die Packungsbeilage zu Colchicin.			
<b>Antihistaminika</b>				
Astemizol, Terfenadin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur			

	Verbesserung der Pharmakokinetik kann den P-Glykoprotein-vermittelten Efflux modifizieren und die Fexofenadin-Konzentration steigern. Die erhöhten Fexofenadin-Spiegel können sich nach erfolgter Induktion mit der Zeit abschwächen.			
Loratadin	Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Loratadin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Loratadin zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Antiinfektiva</b>				
Fusidinsäure	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Rifabutin <sup>1</sup>	150 täglich	500 q12h	↑ 4fach	↑ 2,5fach
25-O-desacetyl-Rifabutin-Metabolit			↑ 38fach	↑ 16fach
	Aufgrund des mehrfachen Anstiegs der AUC von Rifabutin ist die gleichzeitige Einnahme von Rifabutin zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die Reduktion der Rifabutin-Dosierung auf 150 mg dreimal pro Woche kann für bestimmte Proteaseinhibitoren bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik indiziert sein. Bei gleichzeitiger Anwendung eines Proteaseinhibitors sollten spezielle Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entnommen werden. Bei der Behandlung von Tuberkulose bei HIV-Patienten sollten die offiziellen Leitlinien in Betracht gezogen werden.			
Rifampicin	Rifampicin induziert möglicherweise die Metabolisierung von Ritonavir. Die wenigen verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass bei Anwendung von Rifampicin zusammen mit hohen Dosen von Ritonavir (600 mg zweimal täglich) die zusätzlich induzierende Wirkung von Rifampicin (neben der induzierenden Wirkung von Ritonavir selbst) gering ist und möglicherweise keine klinisch relevanten Auswirkungen auf den Ritonavir-Spiegel in der Therapie mit hohen Ritonavir-Dosen hat. Der Einfluss von Ritonavir auf Rifampicin ist nicht bekannt.			
Voriconazol	200 q12h	400 q12h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 q12h	100 q12h	↓ 39 %	↓ 24 %
	Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel und Voriconazol ist wegen der Erniedrigung der Voriconazol-Konzentrationen <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die gemeinsame Gabe von Voriconazol und Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.			
Atovaquon	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel induziert die Glucuronidierung und als Folge dessen wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe von Atovaquon zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			

Bedaquilin	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie mit einer Einmalgabe von Bedaquilin und einer Mehrfachgabe von Lopinavir/Ritonavir war die Bedaquilin-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 Bedaquilin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquilin).			
Clarithromycin	500 q12h	200 q8h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH-Clarithromycin-Metabolit			↓ 100 %	↓ 99 %
	Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik verabreicht werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte folgende Dosisanpassung berücksichtigt werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei einer Kreatininclearance von 30 bis 60 ml/min, Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 75 % bei einer Kreatininclearance kleiner als 30 ml/min.			
Delamanid	Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir alleine. In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich für 14 Tage, erhöhte sich die Exposition gegenüber dem Delamanid-Metaboliten, DM-6705, um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).			
Erythromycin, Itraconazol	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Erythromycin und Itraconazol erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin und Itraconazol zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Ketoconazol	200 täglich	500 q12h	↑ 3,4fach	↑ 55 %
	Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalen Beschwerden und Leberstörungen, muss eine Dosisreduzierung von Ketoconazol bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik in Betracht gezogen werden.			

Sulfamethoxazol/ Trimethoprim <sup>2</sup>	800/160, einfache Dosis	500 q12h	↓ 20 % ↑ 20 %	↔
Eine Dosierungsänderung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung ist nicht notwendig.				
<b>Antipsychotika/ Neuroleptika</b>				
Clozapin, Pimozid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Haloperidol, Risperidon, Thioridazin	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Medikamente zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel wird empfohlen.			
Quetiapin	Ritonavir inhibiert CYP3A und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Quetiapin erwartet. Die gleichzeitige Einnahme von Norvir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die in Zusammenhang mit Quetiapin bestehende Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Beta-2-Agonist (langanhaltend)</b>				
Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4 und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Salmeterol erwartet. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.			
<b>Kalziumantagonisten</b>				
Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A4 und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Kalziumantagonisten erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Endothelin-Antagonisten</b>				
Bosentan	Die gleichzeitige Einnahme von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale Bosentan Steady-State-Konzentrationen ( $C_{max}$ ) und die Blutspiegelkurve (AUC) erhöhen.			
Riociguat	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund von CYP3A und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Norvir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Riociguat).			

<b>Ergotamine</b>				
Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Ergotaminen erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel</b>				
Cisaprid	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Cisaprid erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>HCV-Protease-Inhibitor</b>				
Simeprevir	200 qd	100 q12h	↑ 7,2fach	↑ 4,7fach
	Aufgrund der CYP3A4-Inhibition erhöht Ritonavir die Plasmakonzentrationen von Simeprevir. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir mit Simeprevir wird nicht empfohlen.			
<b>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</b>				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktasehemmern wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, werden bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen erwartet. Da erhöhte Konzentrationen von Lovastatin und Simvastatin zu Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen können, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A abhängig. Es wurde über eine Erhöhung von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Hemmung von Transportern zurückzuführen sein. Bei Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.			
<b>Hormonelle Kontrazeptiva</b>				
Ethinylöstradiol	50 µg, einfache Dosis	500 q12h	↓ 40 %	↓ 32 %
	Aufgrund der Erniedrigungen der Ethinylöstradiol-Konzentrationen müssen Barriere- oder andere nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.4).			

<b>Immunsuppressiva</b>				
Cyclosporin, Tacrolimus, Everolimus	Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Tacrolimus oder Everolimus erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)</b>				
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 <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Tadalafil	20, einfache Dosis	200 q12h	↑ 124 %	↔
	Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist mit Vorsicht und mit einer verringerten Dosis von nicht mehr als 10 mg alle 72 Stunden unter verstärkter Überwachung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Einnahme von Tadalafil mit Ritonavir bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie siehe die Fachinformation von Tadalafil.			
Vardenafil	5, einfache Dosis	600 q12h	↑ 49fach	↑ 13fach
	Die gleichzeitige Einnahme von Vardenafil und Ritonavir ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
<b>Sedativa/Beruhigungsmittel</b>				
Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral und parenteral verabreichtes Midazolam	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Einnahme von Norvir kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins verursachen. Es wurden keine Interaktionsstudien bei gleichzeitiger Anwendung von Norvir und Benzodiazepinen durchgeführt. Basierend auf Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren werden signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentrationen bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb darf Norvir nicht zusammen mit oralem Midazolam eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3), während Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Norvir und parenteral verabreichtem Midazolam geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen			

	auf einen möglichen 3- bis 4fachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin. Falls Norvir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensiv-Station oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.			
Triazolam	0,125, einfache Dosis	200, 4 Dosen	↑ > 20fach	↑ 87 %
	Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Triazolam erhöhen und ist deshalb <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).			
Pethidin	50, orale einfache Dosis	500 q12h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpethidin-Metabolit			↑ 47 %	↑ 87 %
	Die Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist <b>kontraindiziert</b> wegen des Konzentrationsanstiegs des Metaboliten Norpethidin, der sowohl eine analgetische als auch ZNS-stimulierende Wirkung hat. Erhöhte Norpethidin-Konzentrationen erhöhen möglicherweise das Risiko für Störungen des ZNS (z. B. Krampfanfälle), siehe Abschnitt 4.3.			
Alprazolam	1, Einfachdosis	200 q12h, 2 Tage	↑ 2,5fach	↔
		500 q12h, 10 Tage	↓ 12 %	↓ 16 %
	Der Metabolismus von Alprazolam wurde nach Gabe von Ritonavir inhibiert. Nach 10-tägiger Ritonavir-Einnahme wurde kein inhibitorischer Effekt von Ritonavir mehr beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Alprazolam zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.			
Buspiron	Ritonavir in der Dosierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel inhibiert CYP3A und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Buspiron erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Buspiron zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
<b>Schlafmittel</b>				
Zolpidem	5	200, 4 Dosen	↑ 28 %	↑ 22 %
	Bei sorgfältiger Überwachung auf übermäßige sedative Auswirkungen kann Zolpidem zusammen mit Ritonavir eingenommen werden.			

<b>Rauchentwöhnung</b>				
Bupropion	150 150	100 q12h 600 q12h	↓ 22 % ↓ 66 %	↓ 21 % ↓ 62 %
	Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet, dass es bei gleichzeitiger Einnahme von Bupropion mit wiederholten Ritonavir-Dosen zu erniedrigten Bupropion-Spiegeln kommt. Man geht davon aus, dass diese Effekte die Induktion der Bupropion-Metabolisierung widerspiegeln. Die empfohlene Bupropion-Dosis sollte nicht überschritten werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir CYP2B6 <i>in vitro</i> inhibiert. Im Gegensatz zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir gab es bei einer kurzzeitigen Gabe mit niedrigen Ritonavir-Dosen (zweimal täglich 200 mg für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropionkonzentrationen erst einige Tage nach Beginn der gemeinsamen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.			
<b>Steroide</b>				
Fluticasonpropionat , wässriges Nasenspray	200 µg qd	100 q12h	↑ ~350fach	↑ ~25fach
	Systemische corticosteroide Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion (in oben genannter Studie sanken die Plasmakortisol-Spiegel um 86 %), wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir und Fluticasonpropionat inhalativ oder intranasal anwendeten. Ähnliche Wirkungen können auch bei anderen Corticosteroiden, die über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik und diesen Glucocorticoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glucocorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.			
Dexamethason	Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Dexamethason erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird empfohlen.			
Prednisolon	20	200 q12h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Prednisolon zusammen mit Ritonavir wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon nahm um 37 % bzw. 28 % nach 4 bzw. 14 Tagen zu.			
ND: nicht untersucht				
1. Basierend auf einem Parallelgruppenvergleich.				
2. Sulfamethoxazol wurde zusammen mit Trimethoprim verabreicht.				

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.

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

#### Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik

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

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

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

Basierend auf Interaktionsstudien, die mit Ritonavir-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 begrenzte Anzahl (> 800) schwangerer Frauen war während der Schwangerschaft Ritonavir ausgesetzt; eine sehr begrenzte Zahl (< 300) war 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 limitierten Daten weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten, verglichen mit der beobachteten Rate aus Fehlbildungsregistern, hin.

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

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

### Stillzeit

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

### 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

##### *Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik*

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik sind abhängig von den jeweils gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren. Weitere Informationen zu den Nebenwirkungen finden Sie in den entsprechenden Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verabreichten Proteaseinhibitoren.

##### *Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel*

#### Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen

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

#### Nebenwirkungstabelle

Die folgenden Nebenwirkungen von mittlerer bis schwerer Intensität wurden mit möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit Ritonavir berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben: sehr häufig > 1/10; häufig > 1/100 bis < 1/10; gelegentlich > 1/1000 bis < 1/100; selten > 1/10 000 bis < 1/1000; nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht bewertet werden).

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

<b>Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Blut und lymphatisches System	Häufig	Leukozyten erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Neutrophile erniedrigt, Eosinophile erhöht, Thrombozyten erniedrigt Neutrophile erhöht
	Gelegentlich	
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Gesichtssödem
	Selten	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Gicht, Ödeme, periphere Ödeme, Dehydratation (meist im Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen) Diabetes mellitus
	Gelegentlich	
	Selten	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dysgeusie, orale und periphere Parästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
	Häufig	Schlaflosigkeit, Angstzustände, Verwirrung, Aufmerksamkeitsstörung, Synkope, Krampfanfall
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
Herzkrankungen	Gelegentlich	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie, einschließlich orthostatische Hypotonie, Kälte der Körperperipherie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr häufig	Pharyngitis, Schmerzen im Mund-Rachen-Bereich, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen (Ober- und Unterbauch), Übelkeit, Durchfall (einschließlich schweren Durchfalls mit Störungen des Elektrolythaushalts), Erbrechen, Dyspepsie

<b>Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
	Häufig	Appetitlosigkeit, Blähungen, Geschwürbildung im Mund, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Refluxerkrankung, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis (einschließlich erhöhte GOT, GPT und GGT), Bilirubin im Blut erhöht (einschließlich Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Juckreiz, Exanthem (einschließlich erythematösen und makulopapulösen Exanths)
	Häufig	Akne
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskel-, Knochen- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie und Rückenschmerzen
	Häufig	Myositis, Rhabdomyolyse, Myalgie, Myopathie, erhöhte CPK
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Vermehrte Miktion, Nierenfunktionsstörung (z. B. Oligurie, Kreatinin erhöht)
	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfungssyndrom, einschließlich Asthenie, Erröten (Flushing), Hitzegefühl
	Häufig	Fieber, Gewichtsverlust
Laborparameter	Häufig	Amylase erhöht, freies und Gesamtthyroxin erniedrigt
	Gelegentlich	Glucose erhöht, Magnesium erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

### Kinder

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **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 beobachteten Vergiftungszeichen bestehen aus verminderter Aktivität, Ataxie, Atemnot und Zittern.

### Behandlung

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik

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

#### Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel

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

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

#### Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (einmal täglich 400 mg Moxifloxacin) Crossover-Studie wurde das QTc-Intervall bei 45 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95 % Konfidenzintervall) beim QTc des Placebos 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 QTc von  $\geq 60$  ms vom Ausgangswert oder ein QTc-Intervall, welches den klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms überschritten hätte, zu beobachten.

In der gleichen Studie wurde auch eine mäßige Verlängerung des PR-Intervalls bei den Probanden, die Ritonavir erhielten, an Tag 3 beobachtet. Die mittleren Veränderungen im PR-

Intervall im Vergleich zum Ausgangswert bewegten sich im 12-Stunden-Bereich nach Dosierung zwischen 11,0 und 24,0 ms. Das maximale PR-Intervall betrug 252 ms und es wurde kein AV-Block II. oder III. Grades beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Resistenzen

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

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

### Klinisch-pharmakodynamische Angaben

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

#### *Anwendung bei Erwachsenen*

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

In einer Studie (1996 beendet) mit weniger fortgeschrittenen HIV-1-positiven Patienten (CD4-Zahl 200 - 500 Zellen/ $\mu\text{l}$ ) ohne antiretrovirale Vorbehandlung, wies Ritonavir in Kombinationstherapie mit Zidovudin sowie in Monotherapie eine Verminderung des Virusspiegels im Plasma sowie einen CD4-Zellanstieg auf. Bei der mit Ritonavir behandelten Gruppe betrug unter 48 Wochen Therapie die durchschnittliche Abweichung der HIV-RNS-Spiegel  $-0,88 \log_{10}$  im Vergleich zu  $-0,66 \log_{10}$  bei der mit Ritonavir und Zidovudin behandelten Gruppe und  $-0,42 \log_{10}$  in der Monotherapie mit Zidovudin.

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

#### *Anwendung bei Kindern*

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

In einer 2003 beendeten Studie erhielten 50 HIV-infizierte, Proteaseinhibitor- und Lamivudin-naive Kinder im Alter zwischen 4 Wochen und 2 Jahren Ritonavir 350 oder 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  alle 12 Stunden zusammen mit Zidovudin 160  $\text{mg}/\text{m}^2$  alle 8 Stunden und Lamivudin 4  $\text{mg}/\text{kg}$  alle 12

Stunden. In der ITT-Analyse wiesen nach 16 bzw. 104 Wochen 72 % bzw. 36 % der Patienten eine Viruslast  $\leq 400$  Kp/ml auf. Das Ansprechen war in beiden Dosierungen und in allen Altersgruppen ähnlich.

In einer im Jahr 2000 beendeten Studie erhielten 76 HIV-1 infizierte, Proteaseinhibitor-naive und Lamivudin- und/oder Stavudin-naive Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren alle 12 Stunden 350 oder 450 mg/m<sup>2</sup> Ritonavir zusammen mit Lamivudin und Stavudin.

In der Intention-to-treat-Analyse erreichten 50 % bzw. 57 % der Patienten in der Gruppe der 350- bzw. 450-mg/m<sup>2</sup>-Dosierung eine Reduzierung der HIV-1-RNA im Plasma auf  $\leq 400$  Kopien/ml in Woche 48.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Zur Zeit gibt es keine intravenöse Ritonavirformulierung, so dass die Höhe der Absorption und die absolute Bioverfügbarkeit bisher nicht bestimmt werden konnten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ritonavir wurden in Mehrfachdosisstudien an HIV-infizierten, erwachsenen Probanden im nüchternen Zustand untersucht. In den Mehrfachdosisstudien war die Ritonavirakkumulation aufgrund der zeit- und dosisabhängigen Erhöhung der Clearance (Cl/F) etwas niedriger als die aus den Einzeldosisstudien berechneten Werte. Die Ritonavir-C<sub>trough</sub> zeigt eine zeitabhängige Abnahme, die durch mögliche Enzyminduktion verursacht wird. Die C<sub>trough</sub>-Abnahme stabilisiert sich jedoch nach 2 Wochen. Die Zeit zum Erreichen der C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) blieb bei steigender Dosis nach 4 h konstant. Die durchschnittliche renale Clearance betrug weniger als 0,1 l/h und verhielt sich relativ konstant über die gesamte Dosierungsbreite.

Die pharmakokinetischen Parameter, die mit verschiedenen Dosierungsschemata von Ritonavir allein beobachtet wurden, sind in der unten stehenden Tabelle aufgelistet. Die Ritonavir-Plasmakonzentrationen nach Einmalgabe einer 100 mg Tablette sind vergleichbar mit einer 100 mg Weichkapsel, wenn sie zu einer Mahlzeit eingenommen wurden.

**Ritonavir-Dosierungsschema**

	100 mg einmal täglich	100 mg zweimal täglich <sup>1</sup>	200 mg einmal täglich	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 oder 24</sub> (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>1/2</sub> (h)	~ 5	~ 5	~ 4	~ 8	~ 3 bis 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

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

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

### 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<sub>max</sub> von 20 % – 23 % verbunden.

### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen ( $V_B/F$ ) von Ritonavir beträgt ca. 20 – 40 l nach einer Einzeldosis von 600 mg. Die Eiweißbindung von Ritonavir im menschlichen Plasma betrug ca. 98 – 99 % und ist im gesamten Konzentrationsbereich von 1,0 – 100 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  $^{14}\text{C}$ -markiertem Ritonavir bei Ratten zeigten, dass die höchsten Konzentrationen von Ritonavir in Leber, Nebennieren, Pankreas, Nieren und Schilddrüse vorlagen. Die in den Lymphknoten von Ratten gemessenen Gewebe-Plasma-Quotienten von ca. 1 lassen darauf schließen, dass sich Ritonavir auch im Lymphgewebe verteilt. In das Gehirn tritt Ritonavir nur geringfügig über.

### Metabolismus

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

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

### Elimination

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

### Besondere Patientengruppen

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

### *Kinder*

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

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablette:

Copovidon  
Sorbitanlaurat  
Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Natriumstearylformurat

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogole  
Hyprolose  
Talkum  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Norvir Tabletten sind in 3 Packungsgrößen erhältlich:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Hinweise.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/005-007

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 1996

Datum der letzten Verlängerung: 26. August 2006

**10. STAND DER INFORMATION**

**MM/JJJJ**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

*Filmtabletten und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland

*Nur Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Niederlande

*Lösung zum Einnehmen*

Aesica Queenborough Limited, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Vereinigtes Königreich

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Wenn die Einreichungsdaten für einen PSUR und einen aktualisierten RMP zusammenfallen, können beide zum gleichen Zeitpunkt eingereicht werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Norvir Lösung zum Einnehmen Faltschachtel einer Mehrstückpackung mit 450 ml (5 Flaschen zu je 90 ml) Lösung zum Einnehmen – einschließlich Blue Box**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Ritonavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

In jedem ml der Lösung zum Einnehmen sind 80 mg Ritonavir enthalten.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch: Ethanol (43 Vol.-%), Macrogolglycerolricinoleat, Propylenglykol, Saccharin-Natrium, Gelborange S (E110).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrstückpackung: 450 ml (5 Flaschen mit je 90 ml) Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Deckel mit Kindersicherung.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Unter 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Vor Ablauf des Verfallsdatums aufbrauchen. Vor jedem Gebrauch gut schütteln. Sollten in der Lösung nach dem Schütteln Teilchen oder ein Niederschlag zu sehen sein, nehmen Sie die nächste Dosis ein und suchen Sie Ihren Arzt wegen einer neuen Verordnung auf.

Vor extremer Hitze schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Norvir 80 mg/ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Norvir Lösung zum Einnehmen - Faltschachtel mit 1 Flasche zu 90 ml Lösung zum Einnehmen - mit Blue Box**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Ritonavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

In jedem ml der Lösung zum Einnehmen sind 80 mg Ritonavir enthalten.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch: Ethanol (43 Vol.-%), Macrogolglycerolricinoleat, Propylenglykol, Saccharin-Natrium, Gelborange S (E110).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 ml Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Deckel mit Kindersicherung.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Unter 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Vor Ablauf des Verfallsdatums aufbrauchen. Vor jedem Gebrauch gut schütteln. Sollten in der Lösung nach dem Schütteln Teilchen oder ein Niederschlag zu sehen sein, nehmen Sie die nächste Dosis ein und suchen Sie Ihren Arzt wegen einer neuen Verordnung auf.

Vor extremer Hitze schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Norvir 80 mg/ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS  
NORVIR LÖSUNG ZUM EINNEHMEN  
Flaschenkennzeichnung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Ritonavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 80 mg Ritonavir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch: Ethanol (43 Vol.-%), Macrogolglycerolricinoleat, Propylenglykol, Saccharin-Natrium, Gelborange S (E110).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 ml Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR  
UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Deckel mit Kindersicherung.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Unter 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Vor Ablauf des Verfallsdatums aufbrauchen. Vor jedem Gebrauch gut schütteln. Sollten in der Lösung nach dem Schütteln Teilchen oder ein Niederschlag zu sehen sein, nehmen Sie die nächste Dosis ein und suchen Sie Ihren Arzt wegen einer neuen Verordnung auf.

Vor extremer Hitze schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/001  
EU/1/96/016/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE- SCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
NORVIR PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER SUSPENSION ZUM EINNEHMEN-  
Faltschachteln mit 30 Beuteln mit je 100 mg Ritonavir**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Ritonavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Beutel enthält 100 mg Ritonavir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Beutel mit Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Die Faltschachtel beinhaltet auch einen Mixbecher und 2 Dosierspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR  
UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Norvir 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**  
**NORVIR PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER SUSPENSION ZUM EINNEHMEN**  
**Beutelkennzeichnung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Ritonavir  
Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. Verfalldatum**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT PRO EINHEIT**

100 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
NORVIR FILMTABLETTEN – Faltschachtel mit Blue Box**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 100 mg Filmtabletten  
Ritonavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 100 mg Ritonavir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
60 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen  
Norvir Tabletten sollen zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.  
Die Tabletten sollen als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR  
UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Kindersicherer Verschluss.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

In der Originalflasche aufbewahren zum Schutz vor Feuchtigkeit.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/005  
EU/1/96/016/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE- SCHRIFT**

Norvir 100 mg Tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS  
NORVIR FILMTABLETTEN  
Flaschenkennzeichnung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 100 mg Filmtabletten  
Ritonavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 100 mg Ritonavir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
60 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR  
UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

In der Originalflasche aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/005  
EU/1/96/016/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**NORVIR FILMTABLETTEN - Mehrstückpackung mit 90 (3 Flaschen zu je 30)**  
**Filmtabletten mit Blue Box**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 100 mg Filmtabletten  
Ritonavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 100 mg Ritonavir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrstückpackung: 90 (3 Flaschen zu je 30) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Norvir Tabletten sollen zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.  
Die Tabletten sollen als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Kindersicherer Verschluss.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

In der Originalflasche aufbewahren zum Schutz vor Feuchtigkeit.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE- SCHRIFT**

Norvir 100 mg Tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**NORVIR FILMTABLETTEN**  
Flaschenkennzeichnung – 3 Flaschen

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Norvir 100 mg Filmtabletten  
Ritonavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 100 mg Ritonavir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

In der Originalflasche aufbewahren

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/016/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Packungsbeilage: Information für den Anwender**

### **Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen**

Ritonavir

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie oder Ihr Kind.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Norvir und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?
3. Wie ist Norvir einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Norvir aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Norvir und wofür wird es angewendet?**

Norvir enthält den Wirkstoff Ritonavir. Norvir ist ein Hemmer des Enzyms Protease, der eingesetzt wird, um die HIV-Infektion unter Kontrolle zu bringen.

Norvir wird zur Anwendung in Kombination mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln (antiretrovirale Arzneimittel) verordnet, um Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu bringen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche anderen Arzneimittel in Kombination mit Norvir für Sie in Betracht kommen.

Norvir wird bei Kindern von 2 Jahren oder älter, Jugendlichen und bei Erwachsenen angewendet, die mit HIV, dem Virus, das AIDS auslöst, infiziert sind.

#### **2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?**

**Norvir darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegenüber Ritonavir oder einem der sonstigen Bestandteile von Norvir sind (siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- wenn Sie zurzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – dieses Arzneimittel könnte ohne Verschreibung erhältlich sein);
  - Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen);
  - Dihydroergotamin, Ergotamin (zur Behandlung von migränebedingtem Kopfschmerz);
  - Ergonovin, Methylegonovin (zur Stillung massiver Blutungen nach einer Geburt oder einem Abort);

- Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam oder oral (durch Einnahme) angewendetes Midazolam (zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen);
- Clozapin, Pimozid (zur Behandlung von Schizophrenie);
- Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren Depressionen);
- Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen (zur Behandlung von Schmerzen);
- Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen);
- Rifabutin (zur Prophylaxe/Behandlung von bestimmten Infektionen)\*;
- Voriconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)\*;
- Simvastatin, Lovastatin (zur Behandlung von erhöhtem Cholesterin im Blut);
- Alfuzosin (zur Behandlung einer gutartigen Prostatahyperplasie (BPH));
- Fusidinsäure (zur Behandlung bakterieller Infektionen);
- Sildenafil, wenn Sie gleichzeitig an einer Lungenerkrankung, genannt pulmonal-arterielle Hypertonie, leiden, die Ihnen Schwierigkeiten beim Atmen bereitet. Patienten, die nicht an dieser Erkrankung leiden, können Sildenafil zur Behandlung von Erektionsstörungen (erektile Dysfunktion) unter ärztlicher Beobachtung einnehmen (siehe Abschnitt **„Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln“**);
- Avanafil oder Vardenafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen);
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht), wenn Sie an einer Nieren- und/oder Lebererkrankung leiden (siehe Abschnitt **„Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln“**);
- Johanniskraut haltige Präparate (*Hypericum perforatum*). Diese können dazu führen, dass Norvir nicht mehr richtig wirken kann. Johanniskraut wird oft in pflanzlichen Arzneimitteln, die freiverkäuflich sind, verwendet.

\* Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie Rifabutin und/oder Voriconazol mit einer Booster-Dosierung (geringere Dosierung) von Norvir einnehmen können. Jedoch dürfen Sie nicht die vollständige Norvir-Dosierung zusammen mit diesen beiden Arzneimitteln einnehmen.

Sollten Sie gegenwärtig eines dieser Arzneimittel einnehmen, bitten Sie Ihren Arzt, Sie während der Einnahme von Norvir auf ein anderes Arzneimittel umzustellen.

Lesen Sie bitte auch unter Abschnitt „Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln“ die Liste bestimmter Arzneimittel, bei denen besondere Vorsicht geboten ist.

## **Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Norvir einnehmen.

## **Wichtige Informationen**

- Wenn Sie Norvir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einnehmen, ist es wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen der anderen Arzneimittel sorgfältig durchlesen. In diesen Packungsbeilagen kann es zusätzliche Informationen zu Situationen geben, wann Norvir nicht eingenommen werden darf. Falls Sie noch weitere Fragen zu Norvir (Ritonavir) oder den anderen Arzneimitteln, die Ihnen verschrieben wurden, haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Norvir kann eine HIV-Infektion oder AIDS nicht heilen.
- Patienten, die Norvir einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere Krankheiten bekommen, die mit HIV oder AIDS im Zusammenhang stehen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie auch während der Einnahme von Norvir in ärztlicher Behandlung bleiben.
- Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie folgende Erkrankungen haben oder hatten:**

- eine vorbestehende **Lebererkrankung**.
- **Hepatitis B oder C** und eine Kombinationsbehandlung mit antiretroviralen Arzneimitteln. In diesem Fall haben Sie ein höheres Risiko einer schweren und möglicherweise lebensbedrohlichen Reaktion wegen der Auswirkungen auf die Leber. Regelmäßige Bluttests zur Überwachung der Leberfunktion sind notwendig.
- **Hämophilie**. Bei Hämophilie-Patienten, die diese Arzneimittel (Proteasehemmer) einnehmen, wurden verstärkte Blutungen beobachtet. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt. Möglicherweise brauchen Sie zusätzlich Arzneimittel (Faktor VIII), um die Blutungen zu kontrollieren.
- **Erektile Dysfunktion**. Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion können niedrigen Blutdruck und eine verlängerte Erektion verursachen.
- **Diabetes**. Bei einigen Patienten, die Proteasehemmer einnehmen, wurde eine Verschlimmerung oder die Entstehung eines Diabetes (Diabetes mellitus) beobachtet.
- **Nierenerkrankungen**: Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosierung Ihrer anderen Arzneimittel überprüfen müssen (z. B. von Proteaseinhibitoren).

**Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten:**

- **Dauerhafter Durchfall oder dauerhaftes Erbrechen**. Dies kann die Wirksamkeit der Arzneimittel, die Sie einnehmen, verringern.
- **Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen**. Dies können Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung sein. Bei einigen Patienten, die Norvir einnehmen, können schwerwiegende Probleme mit der Bauchspeicheldrüse auftreten (Pankreatitis). Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.
- Bei **Anzeichen einer Infektion** informieren Sie sofort Ihren Arzt. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen. Neben opportunistischen Infektionen können auch Autoimmunerkrankungen auftreten (Erkrankungen, die auftreten, wenn das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift), nachdem Sie mit der Einnahme der Arzneimittel zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Falls Sie Symptome einer Infektion bemerken oder andere Symptome wie Muskelschwäche, Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich bis zum Körperstamm ausbreitet, Herzklopfen, Zittern oder übermäßige Aktivität, informieren Sie umgehend Ihren Arzt, damit Sie die notwendige Behandlung erhalten.
- Bei **Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen** (insbesondere an Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen informieren Sie Ihren Arzt, da dies ein Anzeichen für eine Zerstörung von Knochen (Osteonekrose) sein kann. Bei einigen Patienten, die mehrere antiretrovirale Arzneimittel einnehmen, kann diese Erkrankung entstehen.
- **Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche**, besonders in Kombination mit einer antiretroviralen Therapie, einschließlich Proteaseinhibitoren und Nucleosidanaloga. Selten waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend (siehe Abschnitt 4 „**Welche Nebenwirkungen sind möglich?**“).
- **Schwindel, Benommenheit, Ohnmachtsanfälle oder abnormer Herzschlag**. Einige Patienten, die Norvir einnehmen, weisen möglicherweise Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) auf. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie einen Herzfehler oder eine Überleitungsstörung haben.

- Wenn Sie unter einer anderen gesundheitlichen Beeinträchtigung leiden, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

## **Kinder und Jugendliche**

Norvir wird für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen.

## **Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie keinesfalls zusammen mit Norvir einnehmen dürfen. Diese sind in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Norvir beachten?“ aufgelistet. Dann gibt es Arzneimittel, die nur unter bestimmten Umständen (wie unten beschrieben) eingenommen werden dürfen.

Folgende Warnhinweise gelten, wenn Norvir in der vollständigen Dosierung eingenommen wird. Jedoch können diese Warnhinweise auch zutreffen, wenn Norvir in einer geringeren Dosierung (als Booster) mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird.

## **Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie zurzeit eines der nachfolgend aufgeführten Arzneimittel einnehmen, da hier besondere Vorsicht geboten ist:**

- **Sildenafil oder Tadalafil** zur Behandlung von Erektionsstörungen (erektiler Dysfunktion). Die Dosis und/oder die Häufigkeit der Anwendung dieser Arzneimittel sollte gegebenenfalls reduziert werden, um einen niedrigen Blutdruck und eine verlängerte Erektion zu vermeiden. Sie dürfen Norvir nicht zusammen mit Sildenafil einnehmen, wenn Sie an pulmonal-arteriellem Bluthochdruck leiden (siehe auch Abschnitt 2 „**Was müssen Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?**“). Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Tadalafil zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks einnehmen.
- **Colchicin** (zur Behandlung der Gicht). Norvir kann möglicherweise die Blutspiegel dieses Arzneimittels erhöhen. Sie dürfen Norvir nicht zusammen mit Colchicin einnehmen, wenn Sie an einer Nieren- und/oder Lebererkrankung leiden (siehe auch vorherigen Abschnitt „**Norvir darf nicht eingenommen werden**“).
- **Digoxin** (Herzmittel). Ihr Arzt wird möglicherweise die Digoxin-Dosis anpassen und Sie kontrollieren, wenn Sie Digoxin und Norvir einnehmen, um Herzprobleme zu vermeiden. **Hormonelle Verhütungsmittel**, die Ethinylöstradiol enthalten, da Norvir die Wirksamkeit dieser Arzneimittel herabsetzen kann. Es wird empfohlen, dass ein Kondom verwendet wird oder andere nicht hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen stattdessen ergriffen werden. Möglicherweise werden Sie auch unregelmäßige Blutungen bemerken, wenn Sie diese hormonellen Verhütungsmittel zusammen mit Norvir einnehmen.
- **Atorvastatin oder Rosuvastatin** (zur Behandlung von hohem Cholesterin), da Norvir die Blutspiegel dieser Arzneimittel erhöhen kann. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie eines dieser cholesterinsenkenden Arzneimittel zusammen mit Norvir einnehmen (siehe auch „**Norvir darf nicht eingenommen werden**“).
- **Steroide** (z. B. Dexamethason, Fluticasonpropionat, Prednisolon), da Norvir die Blutspiegel dieser Arzneimittel erhöhen und dies zum Cushing-Syndrom führen kann (Entstehung eines „Vollmondgesichts“) und die Produktion des Hormons Cortisol senkt. Ihr Arzt kann die Steroid-Dosierung reduzieren und Ihre Nebenwirkungen genau überwachen.
- **Trazodon** (ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen), zusammen mit Norvir eingenommen, kann Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, niedrigen Blutdruck und vorübergehende Bewusstlosigkeit (Synkope) hervorrufen.

- **Rifampicin und Saquinavir** (zur Behandlung von Tuberkulose bzw. HIV), da schwerwiegende Leberschäden bei Einnahme zusammen mit Norvir auftreten können.
- **Bosentan, Riociguat** (zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks), da Norvir die Blutspiegel dieses Arzneimittels erhöhen kann.

Es gibt andere Arzneimittel, die nicht zusammen mit Norvir angewendet werden dürfen, da sich ihre Wirksamkeit verstärken oder verringern kann. In einigen Fällen kann Ihr Arzt bestimmte Tests durchführen, die Dosierung ändern oder Sie regelmäßig kontrollieren.

Aus diesem Grund sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einnehmen, einschließlich pflanzlicher Produkte.

Es ist jedoch äußerst wichtig, dass Sie die Einnahme folgender Arzneimittel Ihrem Arzt mitteilen:

- Amphetamine oder Amphetamin-Abkömmlinge;
- Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin);
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen (z. B. Afatinib, Ceritinib, Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin);
- gerinnungshemmende Arzneimittel (z. B. Rivaroxaban, Vorapaxar, Warfarin);
- Arzneimittel gegen Depressionen (z. B. Amitriptylin, Desipramin, Fluoxetin, Imipramin, Nefazodon, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon);
- Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol);
- Arzneimittel gegen Allergien (z. B. Loratadin, Fexofenadin);
- antiretrovirale Arzneimittel, einschließlich HIV-Proteasehemmer (Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir), nicht nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTI) (Delavirdin, Efavirenz, Nevirapin) und andere (Didanosin, Maraviroc, Raltegravir, Zidovudin);
- Arzneimittel gegen Tuberkulose (Bedaquilin und Delamanid);
- antivirale Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Erwachsenen (Simeprevir);
- Arzneimittel gegen Angstzustände, Buspiron;
- Arzneimittel gegen Asthma, Theophyllin, Salmeterol;
- Atovaquon, ein Arzneimittel zur Behandlung einer bestimmten Art von Lungenentzündung und Malaria;
- Buprenorphin, ein Arzneimittel zur Behandlung chronischer Schmerzen;
- Bupropion, ein Arzneimittel zur Rauchentwöhnung;
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Carbamazepin, Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin);
- Herzmedikamente (z. B. Disopyramid, Mexiletin und Calciumantagonisten wie z. B. Amlodipin, Diltiazem und Nifedipin);
- Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus);
- Morphine und morphinartig wirkende Substanzen (z. B. Methadon, Fentanyl) zur Behandlung von starken Schmerzen;
- Schlaftabletten (z. B. Alprazolam, Zolpidem) und durch Injektion verabreichtes Midazolam;
- Beruhigungsmittel (z. B. Haloperidol, Risperidon, Thioridazin);
- Colchicin zur Behandlung von Gicht.

Norvir darf nicht zusammen mit Disulfiram (ein Arzneimittel zur Behandlung der Alkoholkrankheit) und Metronidazol (ein Arzneimittel zur Behandlung einer bestimmten bakteriellen Infektion) eingenommen werden, da dies zu Wechselwirkungen mit dem in der Lösung enthaltenen Alkohol führen kann.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie keinesfalls mit Norvir einnehmen dürfen. Diese sind in Abschnitt 2 „Norvir darf nicht eingenommen werden“ aufgelistet.

## **Bei Einnahme von Norvir zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie sollten Norvir bevorzugt zu den Mahlzeiten einnehmen. Der bittere Nachgeschmack der Norvir Lösung zum Einnehmen kann durch Mischen mit Schokoladenmilch verbessert werden. Mischen Sie nicht mit Wasser. Wenn Sie vor oder nach der Einnahme der Norvir Lösung zum Einnehmen etwas Salziges essen oder etwas trinken, kann dies dazu beitragen, dass der Nachgeschmack schneller wieder verschwindet.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

**Falls Sie glauben, dass Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden, ist es sehr wichtig, dass Sie dies mit Ihrem Arzt besprechen.**

Es gibt nur wenige Informationen über die Anwendung von Ritonavir (dem Wirkstoff von Norvir) während der Schwangerschaft. Im Allgemeinen erhielten schwangere Frauen nach den ersten drei Schwangerschaftsmonaten Ritonavir in einer niedrigeren Dosierung (Booster) zusammen mit anderen Proteaseinhibitoren. Norvir schien die Fehlbildungsrate nicht zu erhöhen, verglichen mit der in der Bevölkerung allgemein zu erwartenden Fehlbildungsrate.

Es ist nicht bekannt, ob Norvir in die Muttermilch ausgeschieden wird. Mütter mit einer HIV-Infektion sollten ihre Kinder nicht stillen, um eine Übertragung der Infektion zu vermeiden.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Norvir kann Schwindel hervorrufen. Nehmen Sie nicht am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie betroffen sind.

## **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Norvir**

**Norvir enthält 43 Vol.-% Alkohol und 26 Vol.-% Propylenglycol.** Jeder Milliliter der Norvir Lösung zum Einnehmen enthält 344 mg Alkohol und 265,7 mg Propylenglycol. Alkohol und Propylenglycol können eine Gefährdung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Alkoholranke, Epileptiker und Patienten mit Hirnverletzungen oder -erkrankungen sowie für Schwangere und Kinder bedeuten. Sie können die Wirksamkeit anderer Arzneimittel verändern oder verstärken.

**Norvir enthält Macrogolglycerolricinoleat.** Dies kann zu Magenverstimmung und Durchfall führen.

**Norvir enthält den Farbstoff Gelborange S (E110).** Dieser kann allergische Reaktionen verursachen.

### **3. Wie ist Norvir einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Nehmen Sie dieses Arzneimittel ein- oder zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit ein.

Vor jedem Gebrauch sollte Norvir Lösung zum Einnehmen gut geschüttelt werden. Sollten in der Lösung nach dem Schütteln Teilchen oder ein Niederschlag zu sehen sein, nehmen Sie die nächste Dosis ein und suchen Sie Ihren Arzt wegen einer neuen Verordnung auf.

Die empfohlene Dosierung von Norvir ist:

- Wenn Norvir zur Verstärkung der Wirksamkeit bestimmter anderer Anti-HIV-Arzneimittel angewendet wird, ist die normale Dosierung für Erwachsene 1,25 bis 2,5 ml ein- oder zweimal täglich. Genauere Dosierungsempfehlungen, einschließlich für Kinder, entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage der anderen Anti-HIV-Arzneimittel, die in Kombination mit Norvir eingenommen werden.
- Wenn Ihnen Ihr Arzt die vollständige Dosierung verordnet hat, kann die Behandlung von Erwachsenen mit einer Dosis von 3,75 ml am Morgen und weiteren 3,75 ml 12 Stunden später begonnen werden. Innerhalb von 14 Tagen wird auf eine vollständige Dosis von 7,5 ml zweimal täglich schrittweise angehoben.  
Bei Kindern (2 - 12 Jahre) wird mit einer geringeren Dosis begonnen und bis zur maximalen Dosis entsprechend der Körperoberfläche gesteigert.

Ihr Arzt wird Sie über die entsprechende Dosierung informieren.

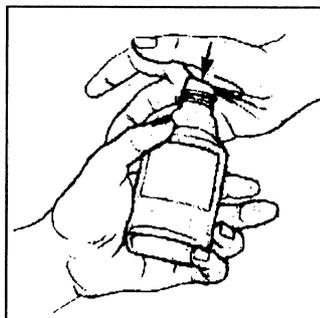
Norvir muss täglich eingenommen werden, um Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu bekommen, selbst wenn Sie sich besser fühlen. Wenn Sie Norvir aufgrund einer Nebenwirkung nicht wie verordnet einnehmen können, teilen Sie dies bitte unverzüglich Ihrem Arzt mit. Während länger anhaltender Durchfälle kann Ihr Arzt entscheiden, dass eine zusätzliche Überwachung notwendig ist.

Achten Sie darauf, dass Sie immer einen ausreichenden Vorrat an Norvir zur Verfügung haben. Denken Sie bei Reisen oder Krankenhausaufenthalten immer daran, genügend Norvir mitzunehmen.

Norvir Lösung zum Einnehmen hat einen unangenehmen Nachgeschmack. Sie können sie allein einnehmen oder auch mit Schokoladenmilch mischen, um den Geschmack zu verbessern. Mischen Sie immer nur jeweils eine Dosis, und achten Sie darauf, dass Sie die gesamte Dosis sofort einnehmen. Norvir Lösung zum Einnehmen darf **nur** nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker mit anderen Substanzen gemischt werden. **Nicht** mit Wasser mischen. Wenn Sie vor oder nach der Einnahme der Norvir Lösung zum Einnehmen etwas Salziges essen oder etwas trinken, kann dies dazu beitragen, dass der Nachgeschmack schneller wieder verschwindet.

### **Wie messe ich die richtige Dosis der Lösung zum Einnehmen ab?**

Öffnen Sie den Deckel mit der Kindersicherung, indem Sie ihn mit der Handfläche herunterdrücken und gegen den Uhrzeigersinn bzw. in Pfeilrichtung drehen. Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn Sie Schwierigkeiten beim Öffnen der Flasche haben.



Die Faltschachtel mit einer Flasche Norvir Lösung zum Einnehmen beinhaltet eine Dosierspritze, und die Faltschachtel mit 5 Flaschen Norvir Lösung beinhaltet 5 Dosierspritzen.

Fragen Sie Ihren Apotheker zur richtigen Handhabung der Dosierspritze.

Ziehen Sie nach jeder Norvir-Dosierung den Kolben aus der Spritze. Waschen Sie den Kolben und die Spritze so rasch wie möglich mit Spülmittel und warmem Wasser. Sie können auch beide Teile im Spülwasser bis zu 15 Minuten einweichen. Spülen Sie die Spritze und den Kolben mit klarem Wasser ab. Setzen Sie danach die Spritze wieder zusammen und spülen Sie sie einige Male mit Leitungswasser aus, indem Sie die Spritze mit Leitungswasser aufziehen und danach das Wasser wieder herauslassen. Die Spritze sollte vollständig getrocknet sein, bevor Sie sie wieder zur Dosierung anwenden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Norvir eingenommen haben, als Sie sollten**

Taubheit, Brennen und Kribbeln können auftreten, wenn Sie zu viel Norvir eingenommen haben. Sollten Sie feststellen, dass Sie mehr als die verordnete Dosis an Norvir eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder den Notfalldienst im nächstgelegenen Krankenhaus.

### **Wenn Sie die Einnahme von Norvir vergessen haben**

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach. Wenn es Zeit für die nächste Dosis ist, nehmen Sie diese ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Norvir unterbrochen haben**

Auch wenn Sie sich besser fühlen, dürfen Sie die Einnahme von Norvir nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt unterbrechen. Wenn Sie Norvir so einnehmen wie verordnet, zögern Sie damit so gut wie möglich hinaus, dass das Virus auf dieses Arzneimittel nicht mehr anspricht (Entwicklung von Resistenzen).

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann Norvir Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Auch sind die Nebenwirkungen von Norvir, wenn es zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wird, abhängig von diesen anderen Arzneimitteln. Es ist wichtig, dass Sie den Abschnitt „Nebenwirkungen“ der Packungsbeilage, die diesen Arzneimitteln beigelegt ist, sorgfältig durchlesen.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen

- Schmerzen im Ober- und Unterbauch
- Erbrechen
- Durchfall (möglicherweise schwer)
- Übelkeit
- Erröten, Hitzegefühl
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Halsschmerzen
- Husten
- Magenverstimmung oder Verdauungsstörung
- Brennen oder Taubheit in Händen, Füßen oder um die Lippen und den Mund
- Schwächegefühl, Müdigkeit

- unangenehmer Geschmack im Mund
- Schädigung der Nerven, welche Schwäche und Schmerzen hervorrufen kann
- Juckreiz
- Hautausschlag
- Gelenk- und Rückenschmerzen

**Häufig:** kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen)

- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag (möglicherweise rot, erhaben, juckend), starkes Anschwellen der Haut und anderer Gewebe
- Schlaflosigkeit
- Angstzustände
- erhöhtes Cholesterin
- erhöhte Triglyceride
- Gicht
- Magenbluten
- Entzündung der Leber und Gelbfärbung der Haut oder der Lederhaut des Auges
- vermehrtes Wasserlassen
- verminderte Nierenfunktion
- Krampfanfälle
- geringe Anzahl von Blutplättchen
- Durst (Flüssigkeitsmangel)
- ungewöhnlich starke Monatsblutungen
- Blähungen
- Appetitlosigkeit
- Geschwüre im Mund
- Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche
- Fieber
- Gewichtsverlust
- Ergebnisse von Laboruntersuchungen: Veränderungen von Ergebnissen von Bluttests (z. B. biochemische Parameter und Blutbild)
- Verwirrtheit
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Ohnmacht
- verschwommenes Sehen
- Anschwellen von Händen und Füßen
- hoher Blutdruck
- niedriger Blutdruck und beim Aufstehen das Gefühl, ohnmächtig zu werden
- Kälte der Hände und Füße
- Akne

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen)

- Herzinfarkt
- Diabetes
- Nierenversagen

**Selten:** kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen

- schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktionen, einschließlich Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
- schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie)
- hohe Blutzuckerwerte

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich krank fühlen oder an Übelkeit leiden, wenn Sie Erbrechen oder Bauchschmerzen haben. Dies könnten Anzeichen für eine Bauchspeicheldrüsenentzündung sein.

Teilen Sie bitte auch Ihrem Arzt mit, wenn Sie unter Gelenksteifigkeit, starken Schmerzen (besonders an Hüfte, Knie und Schultern) leiden und Schwierigkeiten beim Bewegen haben. Dies könnten Anzeichen für Osteonekrose sein (siehe auch unter Abschnitt 2 „**Was müssen Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?**“).

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B) ist eine Zunahme von Blutungen unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel oder mit einem anderen Proteasehemmer berichtet worden. Beim Auftreten dieser Nebenwirkung sollte sofort der Arzt verständigt werden.

Über abweichende Leberfunktionstests, Hepatitis (Entzündung der Leber) und in seltenen Fällen auch Gelbsucht (Ikterus) wurde bei Patienten, die Norvir einnehmen, berichtet. Einige Patienten hatten andere Krankheiten oder nahmen weitere Arzneimittel ein. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Hepatitis kann sich die Lebererkrankung verschlechtern.

Es wurde über Schmerzen, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur berichtet, insbesondere bei Einnahme von Arzneimitteln zur Senkung des Cholesterinspiegels in Kombination mit einer antiretroviralen Behandlung mit Proteasehemmern und Nukleosidanaloga. In seltenen Fällen waren diese Störungen der Muskulatur schwerwiegend (Rhabdomyolyse, d. h. Zerfall von Skelettmuskelzellen).

Unterbrechen Sie die Einnahme von Norvir im Falle ungeklärter oder fortbestehender Muskelschmerzen, Schmerzempfindlichkeit, Schwäche oder Krämpfen und suchen Sie umgehend Ihren Arzt oder den Notfalldienst des nächstgelegenen Krankenhauses auf.

Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, sobald Sie nach der Einnahme von Norvir Symptome verspüren, die auf eine allergische Reaktion wie Hautausschlag, Nesselsucht oder Atembeschwerden hinweisen.

**Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder wenden Sie sich an einen Notfalldienst, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation aufgeführt sind. In dringenden Fällen suchen Sie bitte sofortige medizinische Hilfe auf.**

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Norvir aufzubewahren?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Norvir Lösung zum Einnehmen nach dem auf der Flasche angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Die Flasche mit Norvir Lösung zum Einnehmen soll unter 25 °C gelagert werden. Die Norvir Lösung zum Einnehmen soll nicht im Kühlschrank oder bei extremer Hitze oder Kälte (z. B. im Auto bei sehr heißem oder kaltem Wetter oder in der Tiefkühltruhe) gelagert werden.

Es ist wichtig, Norvir Lösung zum Einnehmen in der Originalflasche aufzubewahren. Die Lösung darf nicht in andere Behälter umgefüllt werden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Norvir enthält**

- Der Wirkstoff ist Ritonavir. In jedem ml von Norvir sind 80 mg Ritonavir enthalten.
- Die sonstigen Bestandteile sind Alkohol, gereinigtes Wasser, Macrogolglycerolricinoleat, Propylenglycol, Citronensäure, Saccharin-Natrium, Pfefferminzöl, Karamellaroma und Farbstoff Gelborange S E110.

### **Wie Norvir aussieht und Inhalt der Packung**

Norvir Lösung zum Einnehmen ist in braunen Flaschen zu 90 ml erhältlich.

Es sind 2 Packungsgrößen für Norvir Lösung zum Einnehmen erhältlich:

- 1 Flasche zu 90 ml und eine 7,5 ml Dosierspritze.
- Mehrstückpackungen mit 5 Flaschen zu je 90 ml Lösung zum Einnehmen (450 ml) und fünf Dosierspritzen zu je 7,5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Norvir ist auch als Filmtablette zu 100 mg Ritonavir und als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu 100 mg Ritonavir erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

### **Hersteller**

Aesica Queenborough Limited  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Vereinigtes Königreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### **България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 6231011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**Magyarország**

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**United Kingdom**

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt im [MM/JJJJ] überarbeitet.**

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

## **Packungsbeilage: Information für den Anwender**

### **Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Ritonavir**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie oder Ihr Kind.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Norvir und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?
3. Wie ist Norvir einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Norvir aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Norvir und wofür wird es angewendet?**

Norvir enthält den Wirkstoff Ritonavir. Norvir ist ein Hemmer des Enzyms Protease, der eingesetzt wird, um die HIV-Infektion unter Kontrolle zu bringen.

Norvir wird zur Anwendung in Kombination mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln (antiretrovirale Arzneimittel) verordnet, um Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu bringen. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die bestmögliche Kombination von Arzneimitteln, die für Sie in Betracht kommen, sprechen.

Norvir wird bei Kindern von 2 Jahren oder älter, Jugendlichen und bei Erwachsenen angewendet, die mit HIV, dem Virus, das AIDS auslöst, infiziert sind.

#### **2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?**

**Norvir darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegenüber Ritonavir oder einem der sonstigen Bestandteile von Norvir sind (siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- wenn Sie zurzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – dieses Arzneimittel könnte ohne Verschreibung erhältlich sein);
  - Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen);
  - Dihydroergotamin, Ergotamin (zur Behandlung von migränebedingtem Kopfschmerz);
  - Ergonovin, Methylegonovin (zur Stillung massiver Blutungen nach einer Geburt oder einem Abort);

- Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam oder oral (durch Einnahme) angewendetes Midazolam (zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen);
- Clozapin, Pimozid (zur Behandlung von Schizophrenie);
- Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren Depressionen);
- Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen (zur Behandlung von Schmerzen);
- Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen);
- Rifabutin (zur Prophylaxe/Behandlung von bestimmten Infektionen)\*;
- Voriconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)\*;
- Simvastatin, Lovastatin (zur Behandlung von erhöhtem Cholesterin im Blut);
- Alfuzosin (zur Behandlung einer gutartigen Prostatahyperplasie (BPH));
- Fusidinsäure (zur Behandlung bakterieller Infektionen);
- Sildenafil, wenn Sie gleichzeitig an einer Lungenerkrankung, genannt pulmonal-arterielle Hypertonie, leiden, die Ihnen Schwierigkeiten beim Atmen bereitet. Patienten, die nicht an dieser Erkrankung leiden, können Sildenafil zur Behandlung von Erektionsstörungen (erektile Dysfunktion) unter ärztlicher Beobachtung einnehmen (siehe Abschnitt **„Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln“**);
- Avanafil oder Vardenafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen);
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht), wenn Sie an einer Nieren- und/oder Lebererkrankung leiden (siehe Abschnitt **„Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln“**);
- Johanniskraut haltige Präparate (*Hypericum perforatum*). Diese können dazu führen, dass Norvir nicht mehr richtig wirken kann. Johanniskraut wird oft in pflanzlichen Arzneimitteln, die freiverkäuflich sind, verwendet.

\* Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie Rifabutin und/oder Voriconazol mit einer Booster-Dosierung (geringere Dosierung) von Norvir einnehmen können. Jedoch dürfen Sie nicht die vollständige Norvir-Dosierung zusammen mit diesen beiden Arzneimitteln einnehmen.

Sollten Sie gegenwärtig eines dieser Arzneimittel einnehmen, bitten Sie Ihren Arzt, Sie während der Einnahme von Norvir auf ein anderes Arzneimittel umzustellen.

Lesen Sie bitte auch unter Abschnitt „Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln“ die Liste bestimmter Arzneimittel, bei denen besondere Vorsicht geboten ist.

## **Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Norvir einnehmen.

## **Wichtige Informationen**

- Wenn Sie Norvir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einnehmen, ist es wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen der anderen Arzneimittel sorgfältig durchlesen. In diesen Packungsbeilagen kann es zusätzliche Informationen zu Situationen geben, wann Norvir nicht eingenommen werden darf. Falls Sie noch weitere Fragen zu Norvir (Ritonavir) oder den anderen Arzneimitteln, die Ihnen verschrieben wurden, haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Norvir kann eine HIV-Infektion oder AIDS nicht heilen.
- Patienten, die Norvir einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere Krankheiten bekommen, die mit HIV oder AIDS im Zusammenhang stehen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie auch während der Einnahme von Norvir in ärztlicher Behandlung bleiben.
- Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung

anderer Menschen zu verhindern.

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie folgende Erkrankungen haben oder hatten:**

- eine vorbestehende **Lebererkrankung**.
- **Hepatitis B oder C** und eine Kombinationsbehandlung mit antiretroviralen Arzneimitteln. In diesem Fall haben Sie ein höheres Risiko einer schweren und möglicherweise lebensbedrohlichen Reaktion wegen der Auswirkungen auf die Leber. Regelmäßige Bluttests zur Überwachung der Leberfunktion sind notwendig.
- **Hämophilie**. Bei Hämophilie-Patienten, die diese Arzneimittel (Proteasehemmer) einnehmen, wurden verstärkte Blutungen beobachtet. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt. Möglicherweise brauchen Sie zusätzlich Arzneimittel (Faktor VIII), um die Blutungen zu kontrollieren.
- **Erektile Dysfunktion**. Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion können niedrigen Blutdruck und eine verlängerte Erektion verursachen.
- **Diabetes**. Bei einigen Patienten, die Proteasehemmer einnehmen, wurde eine Verschlimmerung oder die Entstehung eines Diabetes (Diabetes mellitus) beobachtet.
- **Nierenerkrankungen**. Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosierung Ihrer anderen Arzneimittel überprüfen müssen (z. B. von Proteaseinhibitoren).

**Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten:**

- **Dauerhafter Durchfall oder dauerhaftes Erbrechen**. Dies kann die Wirksamkeit der Arzneimittel, die Sie einnehmen, verringern.
- **Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen**. Dies können Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung sein. Bei einigen Patienten, die Norvir einnehmen, können schwerwiegende Probleme mit der Bauchspeicheldrüse auftreten (Pankreatitis). Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.
- Bei **Anzeichen einer Infektion** informieren Sie sofort Ihren Arzt. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen. Neben opportunistischen Infektionen können auch Autoimmunerkrankungen auftreten (Erkrankungen, die auftreten, wenn das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift), nachdem Sie mit der Einnahme der Arzneimittel zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Falls Sie Symptome einer Infektion bemerken oder andere Symptome wie Muskelschwäche, Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich bis zum Körperstamm ausbreitet, Herzklopfen, Zittern oder übermäßige Aktivität, informieren Sie umgehend Ihren Arzt, damit Sie die notwendige Behandlung erhalten.
- Bei **Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen** (insbesondere an Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen informieren Sie Ihren Arzt, da dies ein Anzeichen für eine Zerstörung von Knochen (Osteonekrose) sein kann. Bei einigen Patienten, die mehrere antiretrovirale Arzneimittel einnehmen, kann diese Erkrankung entstehen.
- **Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche**, besonders in Kombination mit einer antiretroviralen Therapie, einschließlich Proteaseinhibitoren und Nucleosidanaloga. Selten waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend (siehe Abschnitt 4 „**Welche Nebenwirkungen sind möglich?**“).
- **Schwindel, Benommenheit, Ohnmachtsanfälle oder abnormer Herzschlag**. Einige Patienten, die Norvir einnehmen, weisen möglicherweise Veränderungen im

- Elektrokardiogramm (EKG) auf. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie einen Herzfehler oder eine Überleitungsstörung haben.
- Wenn Sie unter einer anderen gesundheitlichen Beeinträchtigung leiden, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

### **Kinder und Jugendliche**

Norvir wird für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen.

### **Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie keinesfalls zusammen mit Norvir einnehmen dürfen. Diese sind in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Norvir beachten?“ aufgelistet. Dann gibt es Arzneimittel, die nur unter bestimmten Umständen (wie unten beschrieben) eingenommen werden dürfen.

Folgende Warnhinweise gelten, wenn Norvir in der vollständigen Dosierung eingenommen wird. Jedoch können diese Warnhinweise auch zutreffen, wenn Norvir in einer geringeren Dosierung (als Booster) mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird.

### **Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie zurzeit eines der nachfolgend aufgeführten Arzneimittel einnehmen, da hier besondere Vorsicht geboten ist:**

- **Sildenafil oder Tadalafil** zur Behandlung von Erektionsstörungen (erektile Dysfunktion). Die Dosis und/oder die Häufigkeit der Anwendung dieser Arzneimittel sollte gegebenenfalls reduziert werden, um einen niedrigen Blutdruck und eine verlängerte Erektion zu vermeiden. Sie dürfen Norvir nicht zusammen mit Sildenafil einnehmen, wenn Sie an pulmonal-arteriellem Bluthochdruck leiden (siehe auch Abschnitt 2 „**Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?**“). Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Tadalafil zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks einnehmen.
- **Colchicin** (zur Behandlung der Gicht). Norvir kann möglicherweise die Blutspiegel dieses Arzneimittels erhöhen. Sie dürfen Norvir nicht zusammen mit Colchicin einnehmen, wenn Sie an einer Nieren- und/oder Lebererkrankung leiden (siehe auch vorherigen Abschnitt „**Norvir darf nicht eingenommen werden**“).
- **Digoxin** (Herzmittel). Ihr Arzt wird möglicherweise die Digoxin-Dosis anpassen und Sie kontrollieren, wenn Sie Digoxin und Norvir einnehmen, um Herzprobleme zu vermeiden.
- **Hormonelle Verhütungsmittel**, die Ethinylöstradiol enthalten, da Norvir die Wirksamkeit dieser Arzneimittel herabsetzen kann. Es wird empfohlen, dass ein Kondom verwendet wird oder andere nicht hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen stattdessen ergriffen werden. Möglicherweise werden Sie auch unregelmäßige Blutungen bemerken, wenn Sie diese hormonellen Verhütungsmittel zusammen mit Norvir einnehmen.
- **Atorvastatin oder Rosuvastatin** (zur Behandlung von hohem Cholesterin), da Norvir die Blutspiegel dieser Arzneimittel erhöhen kann. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie eines dieser cholesterinsenkenden Arzneimittel zusammen mit Norvir einnehmen (siehe auch „**Norvir darf nicht eingenommen werden**“).
- **Steroide** (z. B. Dexamethason, Fluticasonpropionat, Prednisolon), da Norvir die Blutspiegel dieser Arzneimittel erhöhen und dies zum Cushing-Syndrom führen kann (Entstehung eines „Vollmondgesichts“) und die Produktion des Hormons Cortisol senkt. Ihr Arzt kann die Steroid-Dosierung reduzieren und Ihre Nebenwirkungen genau überwachen.

- **Trazodon** (ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen), zusammen mit Norvir eingenommen, kann Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, niedrigen Blutdruck und vorübergehende Bewusstlosigkeit (Synkope) hervorrufen.
- **Rifampicin und Saquinavir** (zur Behandlung von Tuberkulose bzw. HIV), da schwerwiegende Leberschäden bei Einnahme zusammen mit Norvir auftreten können.
- **Bosentan, Riociguat** (zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks), da Norvir die Blutspiegel dieses Arzneimittels erhöhen kann.

Es gibt andere Arzneimittel, die nicht zusammen mit Norvir angewendet werden dürfen, da sich ihre Wirksamkeit verstärken oder verringern kann. In einigen Fällen kann Ihr Arzt bestimmte Tests durchführen, die Dosierung ändern oder Sie regelmäßig kontrollieren.

Aus diesem Grund sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einnehmen, einschließlich pflanzlicher Produkte.

Es ist jedoch äußerst wichtig, dass Sie die Einnahme folgender Arzneimittel Ihrem Arzt mitteilen:

- Amphetamine oder Amphetamin-Abkömmlinge;
- Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin);
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen (z. B. Afatinib, Ceritinib, Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin);
- gerinnungshemmende Arzneimittel (z. B. Rivaroxaban, Vorapaxar, Warfarin);
- Arzneimittel gegen Depressionen (z. B. Amitriptylin, Desipramin, Fluoxetin, Imipramin, Nefazodon, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon);
- Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol);
- Arzneimittel gegen Allergien (z. B. Loratadin, Fexofenadin);
- antiretrovirale Arzneimittel, einschließlich HIV-Proteasehemmer (Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir), nicht nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTI) (Delaviridin, Efavirenz, Nevirapin) und andere (Didanosin, Maraviroc, Raltegravir, Zidovudin);
- Arzneimittel gegen Tuberkulose (Bedaquilin und Delamanid);
- antivirale Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Erwachsenen (Simeprevir);
- Arzneimittel gegen Angstzustände, Buspiron;
- Arzneimittel gegen Asthma, Theophyllin, Salmeterol;
- Atovaquon, ein Arzneimittel zur Behandlung einer bestimmten Art von Lungenentzündung und Malaria;
- Buprenorphin, ein Arzneimittel zur Behandlung chronischer Schmerzen;
- Bupropion, ein Arzneimittel zur Rauchentwöhnung;
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Carbamazepin, Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin);
- Herzmedikamente (z. B. Disopyramid, Mexiletin und Calciumantagonisten wie z. B. Amlodipin, Diltiazem und Nifedipin);
- Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus);
- Morphine und morphinartig wirkende Substanzen (z. B. Methadon, Fentanyl) zur Behandlung von starken Schmerzen;
- Schlaftabletten (z. B. Alprazolam, Zolpidem) und durch Injektion verabreichtes Midazolam;
- Beruhigungsmittel (z. B. Haloperidol, Risperidon, Thioridazin);
- Colchicin zur Behandlung von Gicht.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie keinesfalls mit Norvir einnehmen dürfen. Diese sind in Abschnitt 2 „Norvir darf nicht eingenommen werden“ aufgelistet.

## Bei Einnahme von Norvir zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3.

## Schwangerschaft und Stillzeit

**Falls Sie glauben, dass Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden, ist es sehr wichtig, dass Sie dies mit Ihrem Arzt besprechen.**

Es gibt nur wenige Informationen über die Anwendung von Ritonavir (dem Wirkstoff von Norvir) während der Schwangerschaft. Im Allgemeinen erhielten schwangere Frauen nach den ersten drei Schwangerschaftsmonaten Ritonavir in einer niedrigeren Dosierung (Booster) zusammen mit anderen Proteaseinhibitoren. Norvir schien die Fehlbildungsrate nicht zu erhöhen, verglichen mit der in der Bevölkerung allgemein zu erwartenden Fehlbildungsrate.

Es ist nicht bekannt, ob Norvir in die Muttermilch ausgeschieden wird. Mütter mit einer HIV-Infektion sollten ihre Kinder nicht stillen, um eine Übertragung der Infektion zu vermeiden.

## Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Norvir kann Schwindel hervorrufen. Nehmen Sie nicht am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie betroffen sind.

### 3. Wie ist Norvir einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Nehmen Sie dieses Arzneimittel täglich ein- oder zweimal pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit.

Bei Dosen mit genauen 100-mg-Mengen (100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg oder 600 mg) schütten Sie den gesamten Inhalt des Portionsbeutels über eine breiige Mahlzeit (z. B. Apfelsmus oder Vanillepudding) oder vermischen Sie den Inhalt mit etwas Flüssigkeit (z. B. Wasser, Schokomilch oder Säuglingsmilchnahrung) und achten Sie darauf, die gesamte Portion anzuwenden.

**Bei Dosen mit weniger als 100-mg-Mengen oder Zwischenmengen von 100 mg muss der gesamte Inhalt des Portionsbeutels mit einer Flüssigkeit vermischt und anschließend gemäß den Anweisungen Ihres Arztes mithilfe der oralen Dosierspritze mit dem entsprechenden Millilitervolumen verabreicht werden.**

Bei der Verabreichung über eine Magensonde befolgen Sie die Anweisungen in Abschnitt „Wie nehme ich die korrekte Dosis Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Verbindung mit Flüssigkeit ein?“ **Nehmen Sie Wasser zum Mischen des Arzneimittels** und befolgen Sie die Anweisungen zur Magensonde, um das Arzneimittel anzuwenden.

Die empfohlene Dosierung von Norvir ist:

- Wenn Norvir zur Verstärkung der Wirksamkeit bestimmter anderer Anti-HIV-Arzneimittel angewendet wird, ist die normale Dosierung für Erwachsene 1 oder 2 Beutel ein- oder zweimal täglich. Genauere Dosierungsempfehlungen, einschließlich für Kinder, entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage der anderen Anti-HIV-Arzneimittel, die in Kombination mit Norvir eingenommen werden.
- Wenn Ihnen Ihr Arzt die vollständige Dosierung verordnet hat, kann die Behandlung von Erwachsenen mit einer Dosis von 3 Beuteln am Morgen und weiteren 3 Beuteln 12

Stunden später begonnen werden. Innerhalb von 14 Tagen wird auf eine vollständige Dosis von 6 Beuteln zweimal täglich schrittweise angehoben.  
Bei Kindern (2 - 12 Jahren) wird mit einer geringeren Dosis begonnen und bis zur maximalen Dosis entsprechend ihrer Körpergröße gesteigert.

Ihr Arzt wird Sie über die entsprechende Dosierung informieren.

Norvir sollte täglich eingenommen werden, um Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu bekommen, selbst wenn Sie sich besser fühlen. Wenn Sie Norvir aufgrund einer Nebenwirkung nicht wie verordnet einnehmen können, teilen Sie dies bitte unverzüglich Ihrem Arzt mit. Während länger anhaltender Durchfälle kann Ihr Arzt entscheiden, dass eine zusätzliche Überwachung notwendig ist.

Achten Sie darauf, dass Sie immer einen ausreichenden Vorrat an Norvir zur Verfügung haben. Denken Sie bei Reisen oder Krankenhausaufenthalten immer daran, genügend Norvir mitzunehmen.

Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hat einen anhaltenden Nachgeschmack. Der sofortige Verzehr von Erdnussbutter, Nussnougatcreme oder Sirup, wie z.B. Johannisbeersirup, nach der Einnahme des Arzneimittels kann helfen, diesen Nachgeschmack zu neutralisieren.

Bereiten Sie jeweils nur eine Dosis mit der korrekten Anzahl an Portionsbeuteln pro Anwendung zu. Wenn Sie das Pulver mit Nahrungsmitteln oder Flüssigkeit vermischen, stellen Sie sicher, dass Sie die gesamte zubereitete Dosis innerhalb von 2 Stunden zu sich nehmen. Vermischen Sie Norvir nicht mit etwas anderem, ohne dies vorab mit Ihrem Arzt oder Apotheker abzuklären.

### **Wie nehme ich die korrekte Dosis Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Verbindung mit Nahrungsmitteln ein (kompletter Portionsbeutel)?**

Befolgen Sie bitte die nachstehenden Anweisungen:



Abbildung 1

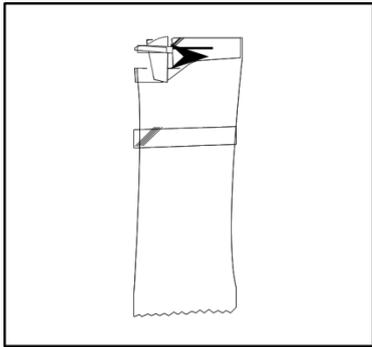


Schritt 1. Bevor Sie die Norvir-Dosis zubereiten, stellen Sie folgende Gegenstände bereit (siehe Abbildung 1).

Schritt 2. Entnehmen Sie Ihrem Rezept, wie viele Portionsbeutel Sie verwenden sollen oder rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an.

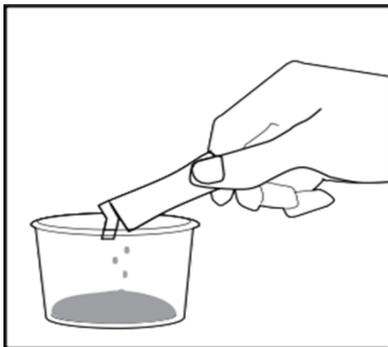
Schritt 3. Füllen Sie eine kleine Portion einer breiigen Mahlzeit (z. B. Apfelmus oder Vanillepudding) in einen Becher (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2



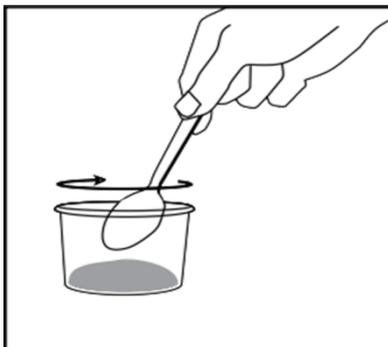
Schritt 4. Reißen Sie den Portionsbeutel auf (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3



Schritt 5. Streuen Sie den **GESAMTEN** Inhalt des Portionsbeutels über die Mahlzeit (siehe Abbildung 4).

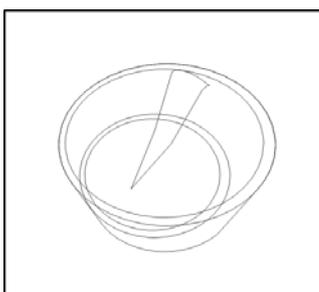
Abbildung 4



Schritt 6. Vermischen Sie den Inhalt gründlich (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5

Schritt 7. Verabreichen Sie dem Patienten die zubereitete Portion.



Schritt 8. Die **GESAMTE** Portion muss verzehrt werden (siehe Abbildung 6). **Wenn noch Pulver übrig ist**, vermischen Sie dieses ebenfalls mit einigen Löffeln des Nahrungsmittels und verabreichen Sie dem Patienten die restliche Portion. *Wenden Sie die Zubereitung innerhalb von 2 Stunden an.*

Abbildung 6

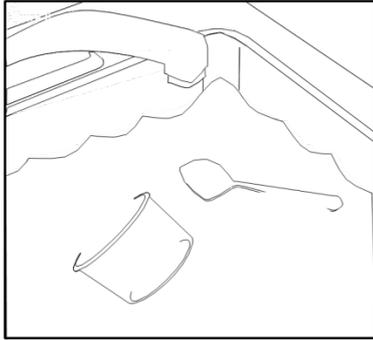


Abbildung 7

Schritt 9. Entsorgen Sie den leeren Portionsbeutel. Reinigen und trocknen Sie den Bereich, an dem Sie die Suspension zubereitet haben. Waschen Sie den Löffel und die Schüssel unverzüglich unter warmem Wasser mit Spülmittel ab (siehe Abbildung 7). Spülen Sie beides mit klarem Wasser ab und lassen Sie es an der Luft trocknen.

### Wie nehme ich die korrekte Dosis Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Verbindung mit Flüssigkeit ein?

Befolgen Sie die nachstehenden Anweisungen:

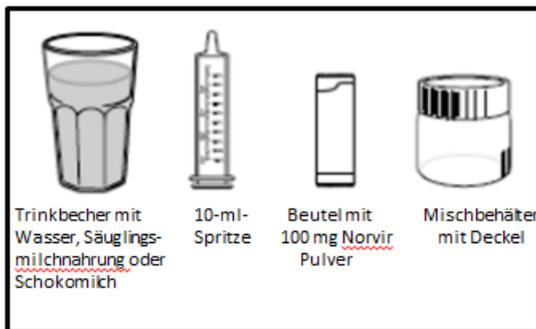
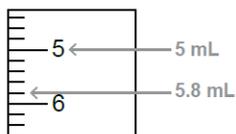


Abbildung 1

### Folgende Gegenstände sind erforderlich

Bevor Sie die Norvir-Dosis zubereiten, stellen Sie alle erforderlichen Gegenstände bereit (siehe Abbildung 1).

Sie benötigen gegebenenfalls mehr als einen Portionsbeutel pro Dosis. Prüfen Sie die Angaben auf der Faltschachtel oder rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an, wenn Sie sich nicht sicher sind. Wenn Sie mehr als einen Portionsbeutel benötigen, wiederholen Sie die einzelnen Schritte für jeden Portionsbeutel.



### Verwendung der Spritze

#### Ablesen der Skala

- Die Milliliterangaben (ml) werden jeweils als Zahl mit einem großen Strich angezeigt.
- Jede Einheit von 0,2 ml wird als kleinerer Strich zwischen den Zahlen dargestellt.

#### Spritze vor jeder Anwendung prüfen

Sie müssen eine neue Spritze verwenden, wenn:

- Sie die Spritze nicht mehr reinigen können.
- Sie die Skala nicht mehr erkennen können.
- Sie den Kolben nicht mehr bewegen können.
- die Spritze kaputt oder undicht ist.

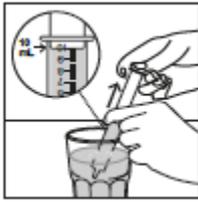


Abbildung 2

### Schritt 1. Spritze befüllen

- a. Drücken Sie den Kolben bis zum Anschlag nach vorne.
- b. Halten Sie die Spitze der Spritze in die Flüssigkeit.
- c. Ziehen Sie den Kolben langsam bis zur 10-ml-Markierung auf der Skala zurück (siehe Abbildung 2).

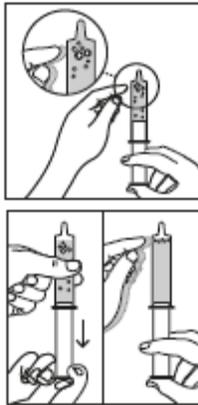


Abbildung 3

### Schritt 2. Luftblasen zur Spitze der Spritze bewegen

- a. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben in der Hand.
- b. Klopfen Sie vorsichtig mit der anderen Hand gegen die Spritze. Dadurch bewegen sich die Luftblasen zur Spitze der Spritze.
- c. Ziehen Sie den Kolben weiter nach unten. Achten Sie darauf, ihn nicht aus der Spritze herauszuziehen.
- d. Klopfen Sie erneut vorsichtig gegen die Spritze. Dadurch zerplatzen die Luftblasen und sie wandern zur Spitze (siehe Abbildung 3).

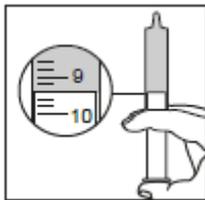


Abbildung 4

### Schritt 3. Flüssigkeit abmessen

- a. Halten Sie die Spritze weiter mit der Spitze nach oben.
- b. Drücken Sie den Kolben langsam bis zur 9,4-ml-Markierung nach vorne – dadurch werden alle Luftblasen aus der Spritze entfernt (siehe Abbildung 4).

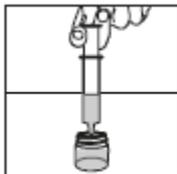


Abbildung 5

### Schritt 4. Spritze entleeren

- a. Drücken Sie den Kolben langsam nach vorne, um die Flüssigkeit aus der Spritze in den Mixbecher zu entleeren (siehe Abbildung 5).



Abbildung 6



Abbildung 7

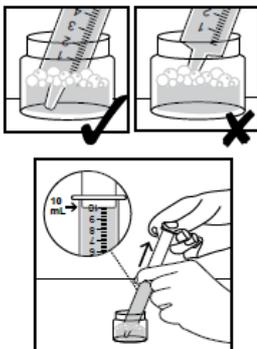


Abbildung 8

### Schritt 5. Pulver in den Mixbecher schütten

- Reißen Sie den Portionsbeutel auf.
- Schütten Sie den gesamten Pulverinhalt in den Mixbecher.
- Prüfen Sie, ob der Portionsbeutel leer ist.

**Achten Sie darauf, kein Pulver zu verschütten** (siehe Abbildung 6).

### Schritt 6. Pulver mit Flüssigkeit vermischen

- Drehen Sie den Deckel fest zu und schütteln Sie den Mixbecher für mindestens 90 Sekunden kräftig, bis sich alle Klümpchen aufgelöst haben.
- Prüfen Sie, ob sich noch Pulverklümpchen in der Lösung befinden. Wenn sich noch Klümpchen in der Lösung befinden, schütteln Sie den Behälter, bis sie sich komplett aufgelöst haben.
- Es ist normal, wenn die Flüssigkeit trüb ist.
- Lassen Sie die Flüssigkeit für 10 Minuten stehen, damit sich die Luftblasen auflösen.
- Es ist normal, wenn sich noch einige kleinere Luftblasen auf der Oberfläche der Flüssigkeit befinden (siehe Abbildung 7).

### Schritt 7. Spritze befüllen

- Drücken Sie den Kolben komplett bis zum Anschlag in die Spritze.
- Platzieren Sie die Spitze der Spritze auf dem Boden des Mixbechers.
- Ziehen Sie den Kolben langsam bis zur 10-ml-Markierung zurück. Achten Sie dabei darauf, keine Luftblasen in die Spritze zu ziehen (siehe Abbildung 8).



Abbildung 9

### Schritt 8. Luftblasen entfernen

- a. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben in der Hand.
- b. Klopfen Sie vorsichtig mit der anderen Hand gegen die Spritze. Dadurch bewegen sich die Luftblasen zur Spitze der Spritze.
- c. Ziehen Sie den Kolben weiter nach unten. Achten Sie darauf, ihn nicht aus der Spritze herauszuziehen.
- d. Klopfen Sie erneut vorsichtig gegen die Spritze, damit die Luftblasen zerplatzen und zur Spitze wandern (siehe Abbildung 9).
- e. Drücken Sie den Kolben langsam nach vorne, bis eine kleine Menge Flüssigkeit aus der Spitze der Spritze austritt.
- f. Wenn sich größere Luftblasen in der Spritze befinden, entleeren Sie die Flüssigkeit in der Spritze in den Mixbecher und beginnen Sie erneut bei Schritt 7.

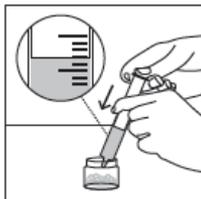


Abbildung 10

### Schritt 9. Dosis abmessen

- a. Prüfen Sie die Angaben auf der Faltschachtel, um die anzuwendende ml-Dosis in Erfahrung zu bringen. Bitte rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.
- b. Halten Sie die Spritze in den Mixbecher und drücken Sie den Kolben langsam nach vorne, bis die ml-Markierung erreicht ist, die Ihrer verordneten Dosis entspricht (siehe Abbildung 10).
- c. Wenn Sie zu viel Flüssigkeit aus der Spritze gedrückt haben, beginnen Sie erneut bei Schritt 7. Achten Sie darauf, keine Flüssigkeit zu verschütten.

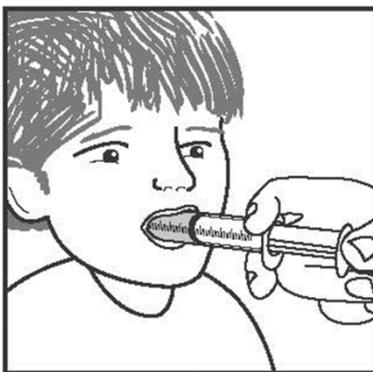


Abbildung 11

### Schritt 10. Arzneimittel verabreichen

- a. Halten Sie die Spitze der Spritze an die Wangeninnenseite des Patienten.
- b. Drücken Sie den Kolben langsam nach vorne, um dem Patienten die komplette Dosis zu verabreichen (siehe Abbildung 11).
- c. Verabreichen Sie dem Patienten die komplette Dosis innerhalb von 2 Stunden nach dem Öffnen des Beutels.

### **Schritt 11. (Sofern erforderlich)**

Wenn Sie mehr als einen Portionsbeutel benötigen, wiederholen Sie alle Zubereitungsschritte.

### **Schritt 12. Nach der Anwendung**

- a. Entsorgen Sie den leeren Portionsbeutel und die Reste des zubereiteten Arzneimittels aus dem Mixbecher im Abfall.
- b. Entfernen Sie den Kolben aus der Spritze.
- c. Waschen Sie die Spritze, den Kolben sowie Mischbehälter und Deckel in warmem Wasser mit Spülmittel ab. Spülen Sie das Zubehör mit klarem Wasser ab und lassen Sie es an der Luft trocknen. Waschen Sie das Zubehör nicht in der Spülmaschine.
- d. Reinigen und trocknen Sie den Bereich, an dem Sie das Arzneimittel zubereitet haben.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Norvir eingenommen haben, als Sie sollten**

Taubheit, Brennen und Kribbeln können auftreten, wenn Sie zu viel Norvir eingenommen haben. Sollten Sie feststellen, dass Sie mehr als die verordnete Dosis an Norvir eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder den Notfalldienst im nächstgelegenen Krankenhaus.

### **Wenn Sie die Einnahme von Norvir vergessen haben**

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach. Wenn es Zeit für die nächste Dosis ist, nehmen Sie diese ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Norvir unterbrochen haben**

Auch wenn Sie sich besser fühlen, dürfen Sie die Einnahme von Norvir nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt unterbrechen. Wenn Sie Norvir so einnehmen wie verordnet, zögern Sie damit so gut wie möglich hinaus, dass das Virus auf dieses Arzneimittel nicht mehr anspricht (Entwicklung von Resistenzen).

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann Norvir Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Auch sind die Nebenwirkungen von Norvir, wenn es zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wird, abhängig von diesen anderen Arzneimitteln. Es ist wichtig, dass

Sie den Abschnitt „Nebenwirkungen“ der Packungsbeilage, die diesen Arzneimitteln beigelegt ist, sorgfältig durchlesen.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen

- Schmerzen im Ober- und Unterbauch
- Erbrechen
- Durchfall (möglicherweise schwer)
- Übelkeit
- Erröten, Hitzegefühl
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Halsschmerzen
- Husten
- Magenverstimmung oder Verdauungsstörung
- Brennen oder Taubheit in Händen, Füßen oder um die Lippen und den Mund
- Schwächegefühl, Müdigkeit
- unangenehmer Geschmack im Mund
- Schädigung der Nerven, welche Schwäche und Schmerzen hervorrufen kann
- Juckreiz
- Hautausschlag
- Gelenk- und Rückenschmerzen

**Häufig:** kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen

- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag (möglicherweise rot, erhaben, juckend), starkes Anschwellen der Haut und anderer Gewebe
- Schlaflosigkeit
- Angstzustände
- erhöhtes Cholesterin
- erhöhte Triglyceride
- Gicht
- Magenbluten
- Entzündung der Leber und Gelbfärbung der Haut oder der Lederhaut des Auges
- vermehrtes Wasserlassen
- verminderte Nierenfunktion
- Krampfanfälle
- geringe Anzahl von Blutplättchen
- Durst (Flüssigkeitsmangel)
- ungewöhnlich starke Monatsblutungen
- Blähungen
- Appetitlosigkeit
- Geschwüre im Mund
- Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche
- Fieber
- Gewichtsverlust
- Ergebnisse von Laboruntersuchungen: Veränderungen von Ergebnissen von Bluttests (z. B. biochemische Parameter und Blutbild)
- Verwirrtheit
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Ohnmacht
- verschwommenes Sehen
- Anschwellen von Händen und Füßen
- hoher Blutdruck
- niedriger Blutdruck und beim Aufstehen das Gefühl, ohnmächtig zu werden

- Kälte der Hände und Füße
- Akne

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen

- Herzinfarkt
- Diabetes
- Nierenversagen

**Selten:** kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen

- schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktionen, einschließlich Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
- schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie)
- hohe Blutzuckerwerte

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich krank fühlen oder an Übelkeit leiden, wenn Sie Erbrechen oder Bauchschmerzen haben. Dies könnten Anzeichen für eine Bauchspeicheldrüsenentzündung sein.

Teilen Sie bitte auch Ihrem Arzt mit, wenn Sie unter Gelenksteifigkeit, starken Schmerzen (besonders an Hüfte, Knie und Schultern) leiden und Schwierigkeiten beim Bewegen haben. Dies könnten Anzeichen für Osteonekrose sein (siehe auch unter Abschnitt 2 „**Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?**“).

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B) ist eine Zunahme von Blutungen unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel oder mit einem anderen Proteasehemmer berichtet worden. Beim Auftreten dieser Nebenwirkung sollte sofort der Arzt verständigt werden.

Über abweichende Leberfunktionstests, Hepatitis (Entzündung der Leber) und in seltenen Fällen auch Gelbsucht (Ikterus) wurde bei Patienten, die Norvir einnehmen, berichtet. Einige Patienten hatten andere Krankheiten oder nahmen weitere Arzneimittel ein. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Hepatitis kann sich die Lebererkrankung verschlechtern.

Es wurde über Schmerzen, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur berichtet, insbesondere bei Einnahme von Arzneimitteln zur Senkung des Cholesterinspiegels in Kombination mit einer antiretroviralen Behandlung mit Proteasehemmern und Nukleosidanaloga. In seltenen Fällen waren diese Störungen der Muskulatur schwerwiegend (Rhabdomyolyse, d. h. Zerfall von Skelettmuskelzellen).

Unterbrechen Sie die Einnahme von Norvir im Falle ungeklärter oder fortbestehender Muskelschmerzen, Schmerzempfindlichkeit, Schwäche oder Krämpfen und suchen Sie umgehend Ihren Arzt oder den Notfalldienst des nächstgelegenen Krankenhauses auf.

Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, sobald Sie nach der Einnahme von Norvir Symptome verspüren, die auf eine allergische Reaktion wie Hautausschlag, Nesselsucht oder Atembeschwerden hinweisen.

**Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder wenden Sie sich an einen Notfalldienst, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation aufgeführt sind. In dringenden Fällen suchen Sie bitte sofortige medizinische Hilfe auf.**

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Norvir aufzubewahren?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nach dem auf dem Beutel und der Faltschachtel angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen soll nicht über 30 °C gelagert werden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Norvir enthält**

- Der Wirkstoff ist Ritonavir. Jeder Beutel Norvir enthält 100 mg Ritonavir.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Copovidon, Sorbitanlaurat, hochdisperses Siliciumdioxid

### **Wie Norvir aussieht und Inhalt der Packung**

Norvir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in Portionsbeuteln zu je 100 mg Ritonavir erhältlich. In einer Faltschachtel befinden sich 30 Beutel zusammen mit einem Mixbecher und zwei Dosierspritzen zur oralen Verabreichung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Norvir ist auch als Lösung zum Einnehmen zu 80 mg Ritonavir pro ml und als Filmtablette zu 100 mg Ritonavir erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

### **Hersteller**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Deutschland

AbbVie Logistics B.V.,  
Zuiderzeelaan 53,  
8017 JV Zwolle,  
Niederlande

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 384 0910

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Tel: +39 06 928921

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt im [MM/JJJJ] überarbeitet.**

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

## **Packungsbeilage: Information für den Anwender**

### **Norvir 100 mg Filmtabletten** Ritonavir

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie oder Ihr Kind.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Norvir und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?
3. Wie ist Norvir einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Norvir aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Norvir und wofür wird es angewendet?**

Norvir enthält den Wirkstoff Ritonavir. Norvir ist ein Hemmer des Enzyms Protease, der eingesetzt wird, um die HIV-Infektion unter Kontrolle zu bringen.

Norvir wird zur Anwendung in Kombination mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln (antiretrovirale Arzneimittel) verordnet, um Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu bringen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche anderen Arzneimittel in Kombination mit Norvir für Sie in Betracht kommen.

Norvir wird bei Kindern von 2 Jahren oder älter, Jugendlichen und bei Erwachsenen angewendet, die mit HIV, dem Virus, das AIDS auslöst, infiziert sind.

#### **2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?**

##### **Norvir darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegenüber Ritonavir oder einem der sonstigen Bestandteile von Norvir sind (siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- wenn Sie zurzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – diese Arzneimittel könnten ohne Verschreibung erhältlich sein);
  - Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen);
  - Dihydroergotamin, Ergotamin (zur Behandlung von migränebedingtem Kopfschmerz);
  - Ergonovin, Methylegonovin (zur Stillung massiver Blutungen nach einer Geburt oder einem Abort);

- Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam oder oral (durch Einnahme) angewendetes Midazolam (zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen);
- Clozapin, Pimozid (zur Behandlung von Schizophrenie);
- Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren Depressionen);
- Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen (zur Behandlung von Schmerzen);
- Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen);
- Rifabutin (zur Prophylaxe/Behandlung von bestimmten Infektionen)\*;
- Voriconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)\*;
- Simvastatin, Lovastatin (zur Behandlung von erhöhtem Cholesterin im Blut);
- Alfuzosin (zur Behandlung einer gutartigen Prostatahyperplasie (BPH));
- Fusidinsäure (zur Behandlung bakterieller Infektionen);
- Sildenafil, wenn Sie gleichzeitig an einer Lungenerkrankung, genannt pulmonal-arterielle Hypertonie, leiden, die Ihnen Schwierigkeiten beim Atmen bereitet. Patienten, die nicht an dieser Erkrankung leiden, können Sildenafil zur Behandlung von Erektionsstörungen (erektile Dysfunktion) unter ärztlicher Beobachtung einnehmen (siehe Abschnitt **„Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln“**);
- Avanafil oder Vardenafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen);
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht), wenn Sie an einer Nieren- und/oder Lebererkrankung leiden (siehe Abschnitt **„Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln“**);
- Johanniskrauthaltige Präparate (*Hypericum perforatum*). Diese können dazu führen, dass Norvir nicht mehr richtig wirken kann. Johanniskraut wird oft in pflanzlichen Arzneimitteln, die freiverkäuflich sind, verwendet.

\* Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie Rifabutin und/oder Voriconazol mit einer Booster-Dosierung (geringere Dosierung) von Norvir einnehmen können. Jedoch dürfen Sie nicht die vollständige Norvir-Dosierung zusammen mit diesen beiden Arzneimitteln einnehmen.

Sollten Sie gegenwärtig eines dieser Arzneimittel einnehmen, bitten Sie Ihren Arzt, Sie während der Einnahme von Norvir auf ein anderes Arzneimittel umzustellen.

Lesen Sie bitte auch unter Abschnitt „Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln“ die Liste bestimmter Arzneimittel, bei denen besondere Vorsicht geboten ist.

## **Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Norvir einnehmen.

## **Wichtige Informationen**

- Wenn Sie Norvir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einnehmen, ist es wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen der anderen Arzneimittel sorgfältig durchlesen. In diesen Packungsbeilagen kann es zusätzliche Informationen zu Situationen geben, wann Norvir nicht eingenommen werden darf. Falls Sie noch weitere Fragen zu Norvir (Ritonavir) oder den anderen Arzneimitteln, die Ihnen verschrieben wurden, haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Norvir kann eine HIV-Infektion oder AIDS nicht heilen.
- Patienten, die Norvir einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere Krankheiten bekommen, die mit HIV oder AIDS im Zusammenhang stehen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie auch während der Einnahme von Norvir in ärztlicher Behandlung bleiben.
- Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie folgende Erkrankungen haben oder hatten:**

- eine vorbestehende **Lebererkrankung**.
- **Hepatitis B oder C** und eine Kombinationsbehandlung mit antiretroviralen Arzneimitteln. In diesem Fall haben Sie ein höheres Risiko einer schweren und möglicherweise lebensbedrohlichen Reaktion wegen der Auswirkungen auf die Leber. Regelmäßige Bluttests zur Überwachung der Leberfunktion sind notwendig.
- **Hämophilie**. Bei Hämophilie-Patienten, die diese Arzneimittel (Proteasehemmer) einnehmen, wurden verstärkte Blutungen beobachtet. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt. Möglicherweise brauchen Sie zusätzlich Arzneimittel (Faktor VIII), um die Blutungen zu kontrollieren.
- **Erektile Dysfunktion**. Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion können niedrigen Blutdruck und eine verlängerte Erektion verursachen.
- **Diabetes**. Bei einigen Patienten, die Proteasehemmer einnehmen, wurde eine Verschlimmerung oder die Entstehung eines Diabetes (Diabetes mellitus) beobachtet.
- **Nierenerkrankungen**. Gegebenenfalls wird Ihr Arzt die Dosierung Ihrer anderen Arzneimittel überprüfen (z. B. von Proteaseinhibitoren).

**Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten:**

- **Dauerhafter Durchfall oder dauerhaftes Erbrechen**. Dies kann die Wirksamkeit der Arzneimittel, die Sie einnehmen, verringern.
- **Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen**. Dies können Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung sein. Bei einigen Patienten, die Norvir einnehmen, können schwerwiegende Probleme mit der Bauchspeicheldrüse auftreten (Pankreatitis). Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.
- Bei **Anzeichen einer Infektion** informieren Sie sofort Ihren Arzt. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen. Neben opportunistischen Infektionen können auch Autoimmunerkrankungen auftreten (Erkrankungen, die auftreten, wenn das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift), nachdem Sie mit der Einnahme der Arzneimittel zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Falls Sie Symptome einer Infektion bemerken oder andere Symptome wie Muskelschwäche, Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich bis zum Körperstamm ausbreitet, Herzklopfen, Zittern oder übermäßige Aktivität, informieren Sie umgehend Ihren Arzt, damit Sie die notwendige Behandlung erhalten.
- Bei **Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen** (insbesondere an Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen informieren Sie Ihren Arzt, da dies ein Anzeichen für eine Zerstörung von Knochen (Osteonekrose) sein kann. Bei einigen Patienten, die mehrere antiretrovirale Arzneimittel einnehmen, kann diese Erkrankung entstehen.
- **Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche**, besonders in Kombination mit einer antiretroviralen Therapie, einschließlich Proteaseinhibitoren und Nucleosidanaloga. Selten waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend (siehe Abschnitt „**Welche Nebenwirkungen sind möglich?**“).
- **Schwindel, Benommenheit, Ohnmachtsanfälle oder abnormer Herzschlag**. Einige Patienten, die Norvir einnehmen, weisen eine Veränderung im Elektrokardiogramm (EKG) auf. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie unter einem Herzfehler oder einer Überleitungsstörung leiden.

- Wenn Sie unter einer anderen gesundheitlichen Beeinträchtigung leiden, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

### **Kinder und Jugendliche**

Norvir wird für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen.

### **Einnahme von Norvir zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie keinesfalls zusammen mit Norvir einnehmen dürfen. Diese sind in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Norvir beachten?“ aufgelistet. Dann gibt es Arzneimittel, die nur unter bestimmten Umständen (wie unten beschrieben) eingenommen werden dürfen.

Folgende Warnhinweise gelten, wenn Norvir in der vollständigen Dosierung eingenommen wird. Jedoch können diese Warnhinweise auch zutreffen, wenn Norvir in einer geringeren Dosierung (als Booster) mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird.

### **Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie zurzeit eines der nachfolgend aufgeführten Arzneimittel einnehmen, da hier besondere Vorsicht geboten ist:**

- **Sildenafil oder Tadalafil** zur Behandlung von Erektionsstörungen (erektiler Dysfunktion). Die Dosis und/oder die Häufigkeit der Anwendung dieser Arzneimittel sollte gegebenenfalls reduziert werden, um einen niedrigen Blutdruck und eine verlängerte Erektion zu vermeiden. Sie dürfen Norvir nicht zusammen mit Sildenafil einnehmen, wenn Sie an pulmonal-arteriellem Bluthochdruck leiden (siehe auch Abschnitt 2. „**Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?**“). Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Tadalafil zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks einnehmen.
- **Colchicin** (zur Behandlung der Gicht). Norvir kann möglicherweise die Blutspiegel dieses Arzneimittels erhöhen. Sie dürfen Norvir nicht zusammen mit Colchicin einnehmen, wenn Sie an einer Nieren- und/oder Lebererkrankung leiden (siehe auch vorherigen Abschnitt „**Norvir darf nicht eingenommen werden**“).
- **Digoxin** (Herzmittel). Ihr Arzt wird möglicherweise die Digoxin-Dosis anpassen und sollte Sie kontrollieren, wenn Sie Digoxin und Norvir einnehmen, um Herzprobleme zu vermeiden.
- **Hormonelle Verhütungsmittel**, die Ethinylöstradiol enthalten, da Norvir die Wirksamkeit dieser Arzneimittel herabsetzen kann. Es wird empfohlen, dass ein Kondom verwendet wird oder andere nicht hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen stattdessen ergriffen werden. Möglicherweise werden Sie auch unregelmäßige Blutungen bemerken, wenn Sie diese hormonellen Verhütungsmittel zusammen mit Norvir einnehmen.
- **Atorvastatin oder Rosuvastatin** (zur Behandlung von hohem Cholesterin), da Norvir die Blutspiegel dieser Arzneimittel erhöhen kann. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie eines dieser cholesterinsenkenden Arzneimittel zusammen mit Norvir einnehmen (siehe auch „**Norvir darf nicht eingenommen werden**“).
- **Steroide** (z. B. Dexamethason, Fluticasonpropionat, Prednisolon), da Norvir die Blutspiegel dieser Arzneimittel erhöhen und dies zum Cushing-Syndrom führen kann (Entstehung eines „Vollmondgesichts“) und die Produktion des Hormons Cortisol senkt. Ihr Arzt kann die Steroid-Dosierung reduzieren und Ihre Nebenwirkungen genau überwachen.
- **Trazodon** (ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen), zusammen mit Norvir eingenommen, kann Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, niedrigen Blutdruck und vorübergehende Bewusstlosigkeit (Synkope) hervorrufen.

- **Rifampicin und Saquinavir** (zur Behandlung von Tuberkulose bzw. HIV), da schwerwiegende Leberschäden bei Einnahme zusammen mit Norvir auftreten können.
- **Bosentan, Riociguat** (zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks), da Norvir die Blutspiegel dieses Arzneimittels erhöhen kann.

Es gibt andere Arzneimittel, die nicht zusammen mit Norvir angewendet werden dürfen, da sich ihre Wirksamkeit verstärken oder verringern kann. In einigen Fällen kann Ihr Arzt bestimmte Tests durchführen, die Dosierung ändern oder Sie regelmäßig kontrollieren.

Aus diesem Grund sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einnehmen, einschließlich pflanzlicher Produkte.

Es ist jedoch äußerst wichtig, dass Sie die Einnahme folgender Arzneimittel Ihrem Arzt mitteilen:

- Amphetamine oder Amphetamin-Abkömmlinge;
- Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin);
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen (z. B. Afatinib, Ceritinib, Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin);
- gerinnungshemmende Arzneimittel (z. B. Rivaroxaban, Vorapaxar, Warfarin);
- Arzneimittel gegen Depressionen (z. B. Amitriptylin, Desipramin, Fluoxetin, Imipramin, Nefazodon, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon);
- Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol);
- Arzneimittel gegen Allergien (z. B. Loratadin, Fexofenadin);
- antiretrovirale Arzneimittel, einschließlich HIV-Proteasehemmer (Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir und nicht nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTI) (Delaviridin, Efavirenz, Nevirapin) und andere (Didanosin, Maraviroc, Raltegravir, Zidovudin);
- Arzneimittel gegen Tuberkulose (Bedaquilin und Delamanid);
- antivirale Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Erwachsenen (Simeprevir);
- Arzneimittel gegen Angstzustände, Buspiron;
- Arzneimittel gegen Asthma, Theophyllin, Salmeterol;
- Atovaquon, ein Arzneimittel zur Behandlung einer bestimmten Art von Lungenentzündung und Malaria;
- Buprenorphin, ein Arzneimittel zur Behandlung chronischer Schmerzen;
- Bupropion, ein Arzneimittel zur Rauchentwöhnung;
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Carbamazepin, Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin);
- Herzmedikamente (z. B. Disopyramid, Mexiletin und Calciumantagonisten wie z. B. Amlodipin, Diltiazem und Nifedipin);
- Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus);
- Morphine und morphinartig wirkende Substanzen (z. B. Methadon, Fentanyl) zur Behandlung von starken Schmerzen;
- Schlaftabletten (z. B. Alprazolam, Zolpidem) und durch Injektion verabreichtes Midazolam;
- Beruhigungsmittel (z. B. Haloperidol, Risperidon, Thioridazin);
- Colchicin zur Behandlung von Gicht.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie keinesfalls mit Norvir einnehmen dürfen. Diese sind in Abschnitt 2 „Norvir darf nicht eingenommen werden“ aufgelistet.

### **Bei Einnahme von Norvir zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie sollten Norvir Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

**Falls Sie glauben, dass Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden, ist es sehr wichtig, dass Sie dies mit Ihrem Arzt besprechen.**

Es gibt nur wenige Informationen über die Anwendung von Ritonavir (dem Wirkstoff von Norvir) während der Schwangerschaft. Im Allgemeinen erhielten schwangere Frauen nach den ersten drei Schwangerschaftsmonaten Ritonavir in einer niedrigeren Dosierung (Booster) zusammen mit anderen Proteaseinhibitoren. Norvir schien die Fehlbildungsrate nicht zu erhöhen, verglichen mit der in der Bevölkerung allgemein zu erwartenden Fehlbildungsrate.

Es ist nicht bekannt, ob Norvir in die Muttermilch ausgeschieden wird. Mütter mit einer HIV-Infektion sollten ihre Kinder nicht stillen, um eine Übertragung der Infektion zu vermeiden.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Norvir kann Schwindel hervorrufen. Nehmen Sie nicht am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie hiervon betroffen sind.

### **3. Wie ist Norvir einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Nehmen Sie dieses Arzneimittel ein- oder zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit ein.

Es ist wichtig, dass Norvir Tabletten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

Die empfohlene Dosierung von Norvir ist:

- Wenn Norvir zur Verstärkung der Wirksamkeit bestimmter anderer Anti-HIV-Arzneimittel angewendet wird, ist die normale Dosierung für Erwachsene 1 bis 2 Tabletten ein- oder zweimal täglich. Genauere Dosierungsempfehlungen, einschließlich für Kinder, entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage der anderen Anti-HIV-Arzneimittel, die in Kombination mit Norvir eingenommen werden.
- Wenn Ihnen Ihr Arzt die vollständige Dosierung verordnet hat, kann die Behandlung von Erwachsenen mit einer Dosis von 3 Tabletten am Morgen und weiteren 3 Tabletten 12 Stunden später begonnen werden. Innerhalb von 14 Tagen wird auf eine vollständige Dosis von 6 Tabletten zweimal täglich schrittweise angehoben (Gesamtdosis 1200 mg täglich).  
Bei Kindern (2 - 12 Jahre) wird mit einer geringeren Dosis begonnen und bis zur maximalen Dosis entsprechend der Körperoberfläche gesteigert.

Ihr Arzt wird Sie über die entsprechende Dosierung informieren.

Norvir muss täglich eingenommen werden, um Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu bekommen, selbst wenn Sie sich besser fühlen. Wenn Sie Norvir aufgrund einer Nebenwirkung nicht wie verordnet einnehmen können, teilen Sie dies bitte unverzüglich Ihrem Arzt mit. Während länger anhaltender Durchfälle kann Ihr Arzt entscheiden, dass eine zusätzliche Überwachung notwendig ist.

Achten Sie darauf, dass Sie immer einen ausreichenden Vorrat an Norvir zur Verfügung haben. Denken Sie bei Reisen oder Krankenhausaufenthalten immer daran, genügend Norvir mitzunehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Norvir eingenommen haben, als Sie sollten**

Taubheit, Brennen und Kribbeln können auftreten, wenn Sie zu viel Norvir eingenommen haben. Sollten Sie feststellen, dass Sie mehr als die verordnete Dosis an Norvir eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder den Notfalldienst im nächstgelegenen Krankenhaus.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Norvir vergessen haben**

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach. Wenn es Zeit für die nächste Dosis ist, nehmen Sie diese ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Norvir unterbrochen haben**

Auch wenn Sie sich besser fühlen, dürfen Sie die Einnahme von Norvir nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt unterbrechen. Wenn Sie Norvir so einnehmen wie verordnet, zögern Sie damit so gut wie möglich hinaus, dass das Virus auf dieses Arzneimittel nicht mehr anspricht (Entwicklung von Resistenzen).

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann Norvir Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Auch sind die Nebenwirkungen von Norvir, wenn es zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wird, abhängig von diesen anderen Arzneimitteln. Es ist wichtig, dass Sie den Abschnitt „Nebenwirkungen“ der Packungsbeilage, die diesen Arzneimitteln beigelegt ist, sorgfältig durchlesen.

Die Häufigkeit der möglichen unten aufgelisteten Nebenwirkungen wird wie folgt eingeteilt:

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen

- Schmerzen im Ober- und Unterbauch
- Erbrechen
- Durchfall (möglicherweise schwer)
- Übelkeit
- Erröten, Hitzegefühl
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Halsschmerzen
- Husten
- Magenverstimmung oder Verdauungsstörung
- Brennen oder Taubheit in Händen, Füßen oder um die Lippen und den Mund
- Schwächegefühl, Müdigkeit

- unangenehmer Geschmack im Mund
- Schädigung der Nerven, welche Schwäche und Schmerzen hervorrufen kann
- Juckreiz
- Hautausschlag
- Gelenk- und Rückenschmerzen

**Häufig:** kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen

- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag (möglicherweise rot, erhaben, juckend), starkes Anschwellen der Haut und anderer Gewebe
- Schlaflosigkeit
- Angstzustände
- erhöhtes Cholesterin
- erhöhte Triglyceride
- Gicht
- Magenbluten
- Entzündung der Leber und Gelbfärbung der Haut oder der Lederhaut des Auges
- vermehrtes Wasserlassen
- verminderte Nierenfunktion
- Krampfanfälle
- geringe Anzahl von Blutplättchen
- Durst (Flüssigkeitsmangel)
- ungewöhnlich starke Monatsblutungen
- Blähungen
- Appetitlosigkeit
- Geschwüre im Mund
- Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche
- Fieber
- Gewichtsverlust
- Ergebnisse von Laboruntersuchungen: Veränderungen von Ergebnissen von Bluttests (z. B. biochemische Parameter und Blutbild)
- Verwirrtheit
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Ohnmacht
- verschwommenes Sehen
- Anschwellen von Händen und Füßen
- hoher Blutdruck
- niedriger Blutdruck und beim Aufstehen das Gefühl, ohnmächtig zu werden
- Kälte der Hände und Füße
- Akne

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen

- Herzinfarkt
- Diabetes
- Nierenversagen

**Selten:** kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen

- schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktionen, einschließlich Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
- schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie)
- hohe Blutzuckerwerte

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich krank fühlen oder an Übelkeit leiden, wenn Sie Erbrechen oder Bauchschmerzen haben. Dies könnten Anzeichen für eine Bauchspeicheldrüsenentzündung sein.

Teilen Sie bitte auch Ihrem Arzt mit, wenn Sie unter Gelenksteifigkeit, starken Schmerzen (besonders an Hüfte, Knie und Schultern) leiden und Schwierigkeiten beim Bewegen haben. Dies könnten Anzeichen für Osteonekrose sein (siehe auch unter Abschnitt 2 „**Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Norvir beachten?**“).

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B) ist eine Zunahme von Blutungen unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel oder mit einem anderen Proteasehemmer berichtet worden. Beim Auftreten dieser Nebenwirkung sollte sofort der Arzt verständigt werden.

Über abweichende Leberfunktionstests, Hepatitis (Entzündung der Leber) und in seltenen Fällen auch Gelbsucht (Ikterus) wurde bei Patienten, die Norvir einnehmen, berichtet. Einige Patienten hatten andere Krankheiten oder nahmen weitere Arzneimittel ein. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Hepatitis kann sich die Lebererkrankung verschlechtern.

Es wurde über Schmerzen, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur berichtet, insbesondere bei Einnahme von Arzneimitteln zur Senkung des Cholesterinspiegels in Kombination mit einer antiretroviralen Behandlung mit Proteasehemmern und Nukleosidanaloga. In seltenen Fällen waren diese Störungen der Muskulatur schwerwiegend (Rhabdomyolyse, d. h. Zerfall von Skelettmuskelzellen).

Unterbrechen Sie die Einnahme von Norvir im Falle ungeklärter oder fortbestehender Muskelschmerzen, Schmerzempfindlichkeit, Schwäche oder Krämpfen und suchen Sie umgehend Ihren Arzt oder den Notfalldienst des nächstgelegenen Krankenhauses auf.

Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, sobald Sie nach der Einnahme von Norvir Symptome verspüren, die auf eine allergische Reaktion wie Hautausschlag, Nesselsucht oder Atembeschwerden hinweisen.

**Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder wenden Sie sich an einen Notfalldienst, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation aufgeführt sind. In dringenden Fällen suchen Sie bitte sofortige medizinische Hilfe auf.**

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Norvir aufzubewahren?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Norvir nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich. Bewahren Sie es in der Originalflasche auf, um es vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Norvir enthält**

- Der Wirkstoff ist Ritonavir. Jede Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.
- Die sonstigen Tablettenbestandteile sind: Copovidon, Sorbitanlaurat, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearylfumarat.
- Bestandteile des Tablettenüberzugs sind: Hypromellose, Titandioxid, Macrogole, Hyprolose, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Polysorbat 80.

### **Wie Norvir aussieht und Inhalt der Packung**

Norvir Filmtabletten sind weiß mit [Abbott-Logo] geprägt und mit „NK“ gekennzeichnet. Norvir Filmtabletten sind in 3 Packungsgrößen erhältlich:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Norvir ist auch als Lösung zum Einnehmen zu 80 mg Ritonavir pro ml und als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu 100 mg Ritonavir erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

### **Hersteller**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### **България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**Magyarország**

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**United Kingdom**

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt im [MM/JJJJ] überarbeitet.**

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