

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ritonavir Accord 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 bis cremefarbene, kapselförmige Filmtablette, Länge ca. 17,1 mm, Breite ca. 9,1 mm und der Prägung ‚H‘ auf einer Seite und ‚R9‘ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Ritonavir Filmtabletten werden oral angewendet und sollten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ritonavir Accord Filmtabletten sind im Ganzen zu schlucken. Sie dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

DosierungDosierung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker

Wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker zusammen mit anderen Proteasehemmern (PI) angewendet wird, ist die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) des betreffenden Proteasehemmers zu beachten.

Die folgenden HIV-1-Proteasehemmer sind zur Anwendung mit Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker in den angegebenen Dosierungen zugelassen.

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 Fixkombination 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 (ART) Patienten. Bei ART-naiven Patienten wird an den ersten sieben Behandlungstagen eine Anfangsdosis von Saquinavir 500 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich gegeben. Danach werden Saquinavir 1000 mg zweimal täglich und Ritonavir 100 mg zweimal täglich gegeben.

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Ritonavir wird für Kinder ab 2 Jahren empfohlen. Weitere Dosierungsempfehlungen sind der Fachinformation anderer Proteasehemmer zu entnehmen, die für die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir zugelassen sind.

Besondere PatientengruppenEingeschränkte Nierenfunktion

Da Ritonavir vor allem über die Leber metabolisiert wird, kann Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden. Die Eignung ist abhängig von dem Proteasehemmer, mit dem es gleichzeitig verabreicht wird. Da die renale Clearance von Ritonavir jedoch vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Erniedrigung der Gesamt-Clearance zu erwarten. Dosierungsinformationen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers zu entnehmen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung darf Ritonavir nicht als pharmakokinetischer Verstärker angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). In Abwesenheit pharmakokinetischer Studien an Patienten mit stabiler, schwerer nicht dekompensierter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) ist bei Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker Vorsicht geboten, da es zu erhöhten Spiegel des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers kommen kann. Die genauen Emp-

fehlungen für die Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind von dem gleichzeitig angewendeten Proteasehemmer abhängig. Die genauen Dosierungsinformationen für diese Patientengruppe sind der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers zu entnehmen.

Dosierung von Ritonavir als antiretrovirales ArzneimittelErwachsene

Die empfohlene Dosis von Ritonavir Accord Filmtabletten beträgt 600 mg (6 Tabletten) zweimal täglich (Gesamtdosis 1200 mg pro Tag), oral eingenommen.

Eine allmähliche Erhöhung der Ritonavir-Dosis zu Behandlungsbeginn kann die Verträglichkeit verbessern. Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 300 mg (3 Tabletten) zweimal täglich für die Dauer von drei Tagen begonnen werden und dann über einen Zeitraum von nicht mehr als 14 Tagen in Schritten von 100 mg (1 Tablette) zweimal täglich auf bis zu 600 mg zweimal täglich angehoben werden. Die Patienten sollten nicht länger als 3 Tage mit 300 mg zweimal täglich behandelt werden.

Kinder und Jugendliche (ab 2 Jahren)

Die empfohlene Ritonavir-Dosis bei Kindern beträgt 350 mg/m² zweimal täglich oral eingenommen und sollte 600 mg zweimal täglich nicht überschreiten. Die Gabe von Ritonavir sollte mit 250 mg/m² begonnen und in Abständen von 2 bis 3 Tagen um jeweils zweimal täglich 50 mg/m² erhöht werden. (Für diese Patientengruppe sind andere Darreichungsformen/Dosierungsstärken möglicherweise besser geeignet.)

Bei älteren Kindern soll bei der Erhaltungsdosis des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen die Umstellung auf Tabletten erwogen werden.

Umstellung der Dosierung vom Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf die Tabletten bei Kindern:

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Derzeit liegen keine speziellen Daten für diese Patientengruppe vor, deshalb können keine spezifischen Empfehlungen zur Dosierung gemacht werden. Die renale Clearance von Ritonavir ist vernachlässigbar, weshalb bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Erniedrigung der Gesamt-Clearance zu erwarten

Tabelle 1: Umstellung der Dosierung vom Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf die Tabletten bei Kindern

Dosierung Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Dosierung Tabletten
176 mg (17,6 ml) zweimal täglich	200 mg morgens und 200 mg abends
262,5 mg (26,4 ml) zweimal täglich	300 mg morgens und 300 mg abends
350 mg (35,0 ml) zweimal täglich	400 mg morgens und 300 mg abends
438 mg (43,8 ml) zweimal täglich	500 mg morgens und 400 mg abends
526 mg (52,6 ml) zweimal täglich	500 mg morgens und 500 mg abends

Ritonavir wird nicht bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen, da unzureichende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Altersgruppe vorliegen.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Ritonavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Die pharmakokinetischen Daten deuten darauf hin, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf Ritonavir nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ritonavir 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 Proteasehemmer beachten Sie bitte den Abschnitt „Gegenanzeigen“ in der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers.

Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung darf Ritonavir nicht als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel gegeben werden.

In-vitro- und *in-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Ritonavir ein potenter Inhibitor der CYP3A- und CYP2D6-vermittelten Biotransformation ist. Die folgenden Arzneimittel sind für die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir kontraindiziert.

Soweit nicht anders angegeben, beruht die Kontraindikation auf dem Potential von Ritonavir, den Metabolismus des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu hemmen und damit die Exposition gegenüber dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel und das Risiko klinisch signifikanter unerwünschter Wirkungen zu erhöhen.

Der enzymmodulierende Effekt von Ritonavir kann dosisabhängig sein.

Bei einigen Arzneimitteln können die Kontraindikationen relevanter sein, wenn Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel angewendet wird, als bei der Anwendung als pharmakokinetischer Verstärker (z.B. Rifabutin und Voriconazol):

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ritonavir kann keine Heilung von der HIV-Infektion oder von AIDS bewirken. Patienten, die Ritonavir oder andere antiretrovirale Arzneimittel erhalten, können weiterhin an opportunistischen Infektionen und anderen Komplikationen der HIV-Infektion erkranken.

Wenngleich eine wirksame Virussuppression durch antiretrovirale Arzneimittel das Risiko der sexuellen Übertragung nachweislich erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Daher sollten zur Vermeidung einer Übertragung Vorsichtsmaßnahmen gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker zusammen mit anderen Proteasehemmern angewendet wird, sind die genauen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fachinformation des betreffenden Proteasehemmers zu beachten.

Dosierung von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker

Patienten mit chronischem Durchfall oder Malabsorption

Bei Auftreten von Durchfall wird eine zusätzliche Überwachung empfohlen. Das relativ häufige Auftreten von Durchfall während der Behandlung mit Ritonavir kann (aufgrund der verminderten Compliance) die Resorption und Wirksamkeit von Ritonavir und anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel beeinträchtigen. Während der Anwendung von Ritonavir auftretendes starkes, anhaltendes Erbrechen und/oder starker, anhaltender Durchfall können auch die Nierenfunktion beeinträchtigen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird daher eine Überwachung der Nierenfunktion angeraten.

Hämophilie

Es liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spon-

taner Hauthämatome und Hämarthrosen, bei Hämophilie-Patienten (Typ A und B) vor, die mit Proteasehemmern behandelt wurden. Einige Patienten erhielten zusätzlichen Faktor VIII. Bei mehr als der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. nach einer Unterbrechung der Therapie wieder aufgenommen. Es wird vermutet, dass ein kausaler Zusammenhang besteht, der Wirkmechanismus ist jedoch nicht geklärt. Hämophilie-Patienten müssen daher auf die Möglichkeit vermehrter Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte 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 Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Pankreatitis

An eine Pankreatitis sollte gedacht werden, wenn auf eine Pankreatitis hinweisende klinische Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen) oder veränderte Laborwerte (z. B. erhöhte Lipase- oder Amylase-Werte im Serum) vorliegen. Patienten mit diesen Anzeichen oder Symptomen müssen untersucht werden. Bei Diagnose einer Pankreatitis muss die Behandlung mit Ritonavir Accord unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Immunrekonstitutionssyndrom/ Immunreaktivationsyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerer Immunschwäche kann es bei Einleitung einer kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) zu einer entzündlichen Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Krankheitserreger kommen, die zu schweren klinischen Zuständen oder zu einer Verschlechterung von Symptomen führt. Solche Reaktionen wurden typischerweise innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der cART beobachtet. Beispiele hierfür sind CMV (Zytomegalovirus)-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (z.B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) im Zusammenhang mit einem Immunrekonstitutionssyndrom vor.

Tabelle 2

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Begründung
Erhöhte oder erniedrigte Spiegel des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels		
α 1-Adrenorezeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotonie führen können (siehe Abschnitt 4.5).
Analgetika	Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen. Dies erhöht das Risiko einer schweren Atemdepression oder von hämatologischen Veränderungen oder von anderen schweren unerwünschten Wirkungen dieser Arzneimittel.
Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin. Dies erhöht das Risiko von Arrhythmien oder von anderen schweren unerwünschten Wirkungen durch diese Arzneimittel.
Antianginöse Arzneimittel	Ranolazin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ranolazin. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
Krebsmedikamente	Neratinib	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Neratinib. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen einschließlich einer Hepatotoxizität erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
	Venetoclax	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Venetoclax. Erhöhtes Risiko eines Tumorlysesyndroms zu Behandlungsbeginn und während der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitt 4.5).
Antibiotika	Fusidinsäure	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure und Ritonavir.
Antimykotika	Voriconazol	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (400 mg zweimal täglich und mehr) und von Voriconazol ist kontraindiziert aufgrund der Senkung der Plasmakonzentrationen und des möglichen Wirkungsverlusts von Voriconazol (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. Dies erhöht das Risiko von schweren Arrhythmien durch diese Arzneimittel.
Antimykobakterielle Wirkstoffe	Rifabutin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel (500 mg zweimal täglich) und Rifabutin ist wegen der Erhöhung der Serumkonzentrationen von Rifabutin und des Risikos schwerer Nebenwirkungen, einschließlich Uveitis, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4). Dosierungsempfehlungen zur Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker zusammen mit Rifabutin siehe Abschnitt 4.5
Antipsychotika/ Neuroleptika	Lurasidon	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lurasidon. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
	Clozapin, Pimozid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid. Dies erhöht das Risiko von schweren hämatologischen Veränderungen oder anderen schweren unerwünschten Wirkungen durch diese Arzneimittel.
	Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin, die zu Koma führen können. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ergotaminen, die zu akuter Ergotoxizität einschließlich Vasospasmen und Ischämie führen.
Wirkstoff zur Förderung der GI-Motilität	Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dies erhöht das Risiko von schweren Arrhythmien durch dieses Arzneimittel.
Lipidmodifizierende Arzneimittel	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dies erhöht das Risiko von Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.5).
HMG-CoA-Reduktasehemmer		
Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP)	Lomitapid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5).
PDE-5-Hemmer	Avanafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
	Sildenafil	Nur kontraindiziert bei Anwendung zur Behandlung von pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH). Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dies erhöht das Risiko für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). Zur gleichzeitigen Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion siehe Abschnitt 4.4 und 4.5.
	Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Vardenafil (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
Sedativa/Hypnotika	Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetem Midazolam und Triazolam. Dies erhöht das Risiko von extremer Sedierung und Atemdepression durch diese Arzneimittel (Vorsichtsmaßnahmen bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5).
Erniedrigte Ritonavir-Spiegel		
Pflanzliche Präparate	Johanniskraut	Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) erhalten, wegen des Risikos erniedrigter Plasmakonzentrationen und einer verminderten klinischen Wirksamkeit von Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

Der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch sehr variabel und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Lebererkrankung

Bei Patienten mit dekompensierten Lebererkrankung darf Ritonavir nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer kombinierten antiretroviralen Therapie behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere und potenziell tödliche hepatische Nebenwirkungen. Bei gleichzeitiger Gabe einer antiretroviralen Kombinationstherapie gegen Hepatitis B oder C ist die Fachinformation der betreffenden Arzneimittel zu beachten.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer aktiver Hepatitis, weisen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Veränderungen der Leberwerte auf und müssen nach der üblichen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen für eine Verschlechterung der Lebererkrankung muss bei diesen Patienten eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

Nierenerkrankung

Da die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Erniedrigung der Gesamt-Clearance zu erwarten (siehe auch Abschnitt 4.2).

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

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (einschließlich Kortikosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) Fälle von Osteonekrose berichtet. Die Patienten sind anzuweisen, den Arzt aufzusuchen, wenn sie Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

Verlängerung des PR-Intervalls

Ritonavir führte bei gesunden erwachsenen Probanden zu einer mäßigen asymptomatischen Verlängerung des PR-Intervalls. Bei Patienten, bei denen eine strukturelle Herzerkrankung und vorbestehende Anomalien des Reizleitungssystems vorliegen, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das PR-Intervall verlängern (wie z.B. Verapamil oder Atazanavir), wurde unter Ritonavir in seltenen Fällen über

einen atrioventrikulären Block zweiten oder dritten Grades berichtet. Bei solchen Patienten ist Ritonavir Accord mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Dosierung von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten, wenn Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel verabreicht wird. Wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker in der 100-mg- und 200-mg-Dosierung verabreicht wird, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen ebenfalls gelten. Wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker angewendet wird, sind die genauen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fachinformation, Abschnitt 4.4, des betreffenden Proteasehemmers zu beachten, um zu prüfen, ob die folgenden Informationen zutreffen.

PDE-5-Hemmer

Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Patienten erforderlich, die Ritonavir einnehmen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir ist ein erheblicher Anstieg der Konzentration dieser Arzneimittel zu erwarten. Dies kann zu Nebenwirkungen wie Hypotonie und länger anhaltender Erektion führen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil oder Vardenafil mit Ritonavir ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung von pulmonal-arterieller Hypertonie mit Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Die Metabolisierung der HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastatin und Lovastatin erfolgt weitgehend über CYP3A. Eine gleichzeitige Anwendung von Ritonavir mit Simvastatin oder Lovastatin wird daher wegen eines erhöhten Myopathierisikos (einschließlich Rhabdomyolyse) nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir und Atorvastatin, das in geringerem Maße durch CYP3A metabolisiert wird, ist Vorsicht geboten; eine Reduzierung der Dosen ist in Erwägung zu ziehen. Die Elimination von Rosuvastatin ist zwar unabhängig von CYP3A, bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir wurde jedoch eine Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition berichtet. Welcher Mechanismus dieser Wechselwirkung zugrunde liegt, ist bislang nicht geklärt, möglicherweise ist diese jedoch auf eine Transporterhemmung zurückzuführen. Bei Anwendung mit Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker oder antiretroviraler Wirkstoff ist die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin zu verabreichen. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin ist

nicht von CYP3A abhängig und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Wenn eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer angezeigt ist, 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 bei der Verschreibung von Ritonavir an Patienten angezeigt, die Digoxin einnehmen, da bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir und Digoxin ein Anstieg der Digoxin-Spiegel zu erwarten ist. Die Erhöhung der Digoxin-Spiegel nimmt möglicherweise mit der Zeit ab (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die zu Beginn der Ritonavir-Behandlung bereits Digoxin einnehmen, ist die Digoxin-Dosis auf die Hälfte der für diese Patienten üblichen Dosis zu reduzieren. Nach Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir und Digoxin müssen die Patienten einige Wochen lang enger als üblich überwacht werden.

Bei Patienten, die zu Beginn der Digoxin-Behandlung bereits Ritonavir einnehmen, soll die Einführung von Digoxin gradueller erfolgen als gewöhnlich. Die Digoxin-Spiegel sind in diesem Zeitraum enghalbtiger zu kontrollieren als üblich; Dosisanpassungen sollten nach Bedarf abhängig von den klinischen und elektrokardiographischen Befunden und dem Digoxin-Spiegel vorgenommen werden.

Ethinylestradiol

Bei der Anwendung von Ritonavir in therapeutischen oder geringen Dosierungen sind Barriere- oder andere nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Erwägung zu ziehen, da Ritonavir bei gleichzeitiger Einnahme mit östrogenhaltigen Kontrazeptiva wahrscheinlich deren Wirksamkeit verringert und das Blutungsverhalten verändert.

Glukokortikoide

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

Trazodon

Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung von Ritonavir an Patienten geboten, die Trazodon anwenden. Trazodon ist ein Substrat für CYP3A4; bei gleichzeitiger Anwendung von

Ritonavir ist mit einem Anstieg der Trazodon-Spiegel zu rechnen. In Wechselwirkungsstudien wurden bei gesunden Probanden nach einmaliger Anwendung Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Hypotonie und Synkope 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 CYP3A4-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).

Dosierung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker

Die Wechselwirkungsprofile von HIV-Proteasehemmern, die zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir verabreicht werden, sind von dem jeweils gleichzeitig eingenommenen Proteasehemmer abhängig.

Eine Beschreibung der Mechanismen und möglichen Mechanismen, die zum Wechselwirkungsprofil der Proteasehemmer beitragen, ist Abschnitt 4.5 zu entnehmen. Siehe auch die Fachinformation des geboosteten Proteasehemmers.

Saquinavir

Die Ritonavir-Dosis sollte nicht mehr als 100 mg zweimal täglich betragen. Bei höheren Ritonavir-Dosen wurde ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Saquinavir und Ritonavir hat zu schweren Nebenwirkungen, vor allem zu diabetischer Ketoazidose und Leberfunktionsstörungen, geführt. Dies war insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung der Fall.

Saquinavir/Ritonavir dürfen nicht zusammen mit Rifampicin angewendet werden, da bei gleichzeitiger Einnahme der drei Arzneimittel die Gefahr einer schweren Lebertoxizität (in Form einer Erhöhung der Lebertransaminasen) besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Tipranavir

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tipranavir zusammen mit 200 mg Ritonavir wurde über das Auftreten von klinischer Hepatitis und Leberdekomensation, einschließlich einiger Todesfälle, berichtet. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Co-infektion angezeigt, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität besteht.

Geringere Ritonavir-Dosen als 200 mg zweimal täglich sollten nicht angewendet werden, da diese das Wirksamkeitsprofil der Kombination verändern könnten.

Fosamprenavir

Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir zusammen mit Ritonavir in Dosierungen über 100 mg zweimal täglich wurde nicht klinisch untersucht. Die Anwendung höherer Ritonavir-Dosierungen könnte das Sicherheitsprofil der Kombination verändern und wird deshalb nicht empfohlen.

Atazanavir

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir zusammen mit Ritonavir in Dosierungen über 100 mg einmal täglich wurde nicht klinisch untersucht. Die Anwendung höherer Ritonavir-Dosierungen kann das Sicherheitsprofil von Atazanavir verändern (kardiale Wirkungen, Hyperbilirubinämie) und wird deshalb nicht empfohlen. Nur wenn Atazanavir und Ritonavir gleichzeitig mit Efavirenz angewendet werden, kann eine Dosiserhöhung von Ritonavir bis auf 200 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation zu Atazanavir.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dosierung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker oder anti-retrovirales Arzneimittel

Ritonavir weist eine hohe Affinität gegenüber verschiedenen Isoformen des Cytochroms P450 (CYP) auf und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge hemmen: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir Accord und Arzneimitteln, die primär über CYP3A4 metabolisiert werden, kann die Plasmakonzentrationen des anderen Arzneimittels erhöhen und in der Folge seine 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 gegenüber dem P-Glycoprotein auf und hemmt möglicherweise diesen Transporter. Die inhibitorische Wirkung von Ritonavir (mit oder ohne andere Proteasehemmer) auf die P-gp-Aktivität kann mit der Zeit nachlassen (z.B. Digoxin und Fexofenadin – siehe Tabelle 5 „Auswirkungen von Ritonavir auf gleichzeitig verabreichte nicht-antiretrovirale Arzneimittel“). Ritonavir induziert möglicherweise auch die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Dadurch kann es die Bio-transformation einiger Arzneimittel, die über diese Wege metabolisiert werden, erhöhen. Dies wiederum kann zu einer Reduzierung der systemischen Verfügbarkeit führen, was eine Abschwächung oder Verkürzung der therapeutischen Wirkung nach sich zieht.

Wichtige Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker sind auch in der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers zu finden.

Arzneimittel, die die Ritonavir-Spiegel beeinflussen

Bei gleichzeitiger Anwendung von pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können die Serumspiegel von Ritonavir reduziert sein. Der Grund hierfür ist, dass Johanniskraut Enzyme des Arzneimittelmetabolismus induziert. Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut enthalten, dürfen daher nicht in Kombination mit Ritonavir angewendet werden. Falls ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss die Einnahme von Johanniskraut beendet und, wenn möglich, die Viruslast geprüft werden. Nach Absetzen von Johanniskraut können die Ritonavir-Spiegel steigen. Eine Anpassung der Dosierung von Ritonavir kann notwendig sein.

Der Induktionseffekt kann nach dem Ende der Behandlung mit Johanniskraut mindestens 2 Wochen lang anhalten (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 nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Ritonavir beeinflusst werden

Wechselwirkungen zwischen Ritonavir und Proteasehemmern, (Nicht-PI) antiretroviralen Arzneimitteln und anderen nicht antiretroviralen Arzneimitteln sind in den Tabellen 3 bis 5 aufgeführt. Diese Liste ist nicht als abschließend oder umfassend anzusehen. Es sollten die jeweiligen Fachinformationen zu Rate gezogen werden.

Siehe Tabellen 3, 4 und 5 auf den folgenden Seiten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir mit Disopyramid, Mexiletin oder Nefazodon wurden kardiale und neurologische Ereignisse berichtet. Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen können nicht ausgeschlossen werden.

Neben den oben genannten Wechselwirkungen ist aufgrund der hochgradigen Proteinbindung von Ritonavir die Möglichkeit einer verstärkten therapeutischen und toxischen Wirkung zu beachten, die durch eine Verdrängung gleichzeitig angewandeter Arzneimittel aus der Proteinbindung entstehen.

Dosierung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker

Wichtige Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker sind auch in der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers zu finden.

Protonenpumpenhemmer und H₂-Rezeptor-Antagonisten:

Protonenpumpenhemmer und H₂-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Omeprazol oder Ranitidin) können die Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Proteasehemmern erniedrigen. Spezifische Informationen zu den Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von säurereduzierenden Arzneimitteln sind der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers zu entnehmen.

Basierend auf Wechselwirkungsstudien mit Ritonavir-geboostenen Proteasehemmern (Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir) führt die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Ranitidin zu keinen signifikanten Veränderungen in der Wirksamkeit von Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker, wenngleich die Exposition geringfügig verändert ist (ca. 6 – 18%).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Anzahl (6.100 Lebendge-

burten) schwangerer Frauen war während der Schwangerschaft Ritonavir ausgesetzt; bei 2.800 Lebendgeburten erfolgte die Exposition während des ersten Trimesters. Die vorliegenden Expositionsdaten beziehen sich weitgehend auf die Kombinationstherapie, bei der Ritonavir nicht in therapeutischen Dosen, sondern in niedrigerer Dosierung zur pharmakinetischen Verstärkung anderer Proteasehemmer angewendet wurde. Diese Daten zeigen keine Erhöhung der Fehlbildungsraten im Vergleich zu denen in populationsbasierten Fehlbildungsregistern. Tierexperimentelle Daten haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ritonavir Accord kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies klinisch notwendig ist.

Ritonavir beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Während der Behandlung ist daher eine alternative wirksame und sichere Verhütungsmethode anzuwenden.

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

Weiter mit Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ auf Seite 15.

Tabelle 3: Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir/Proteasehemmer

Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewandeten Arzneimittels (mg)	Ritonavir-Dosis (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5-fach
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Klinische Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit von Amprenavir 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich bestätigt. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Amprenavir zu entnehmen.					
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2-fach	↑ 11-fach ↑ 3–7-fach
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Atazanavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Klinische Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit von Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich bei behandlungserfahrenen Patienten bestätigt. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Atazanavir zu entnehmen.					
Darunavir	600, Einzeldosis	100 q12h	Darunavir	↑ 14-fach	
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Darunavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Zur Gewährleistung der therapeutischen Wirksamkeit muss Darunavir zusammen mit Ritonavir verabreicht werden. Höhere Ritonavir-Dosierungen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Darunavir wurden nicht untersucht. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Darunavir zu entnehmen.					
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ 2,4-fach	↑ 11-fach
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir (von Fosamprenavir) infolge der CYP3A4-Hemmung. Zur Gewährleistung der therapeutischen Wirksamkeit muss Fosamprenavir zusammen mit Ritonavir verabreicht werden. Klinische Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich bestätigt. Höhere Ritonavir-Dosierungen als 100 mg zweimal täglich zusammen mit Fosamprenavir wurden nicht untersucht. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Fosamprenavir zu entnehmen.					
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir ³ Ritonavir	↑ 178% ↑ 72%	ND ND
	400 q12h	400 q12h	Indinavir ³ Ritonavir	↔ ↔	↑ 4-fach ↔
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Indinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden für diese Kombination nicht untersucht. Bei Dosierungen über 100 mg zweimal täglich wird ein minimaler Nutzen hinsichtlich der Ritonavir-vermittelten pharmakokinetischen Verstärkung erzielt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir (100 mg zweimal täglich) und Indinavir (800 mg zweimal täglich) ist Vorsicht angezeigt, da das Nephrolithiasis-Risiko erhöht sein kann.					
Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 bis 39%	ND
	750, Einzeldosis	500 q12h	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔	ND ↔
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Nelfinavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Geeignete Dosierungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden für diese Kombination nicht untersucht. Bei Dosierungen über 100 mg zweimal täglich wird ein minimaler Nutzen hinsichtlich der Ritonavir-vermittelten pharmakokinetischen Verstärkung erzielt.					
Saquinavir	1000 q12h	100 q12h	Saquinavir ⁴ Ritonavir	↑ 15-fach ↔	↑ 5-fach ↔
	400 q12h	400 q12h	Saquinavir ⁴ Ritonavir	↑ 17-fach ↔	ND ↔
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 wird über einen Zeitraum von 24 Stunden eine systemische Saquinavir-Exposition erreicht, die gleich hoch oder höher als ist als die, die mit Saquinavir 1200 mg dreimal täglich ohne Ritonavir erreicht wird.					
In einer klinischen Studie, bei der die Wechselwirkung von Rifampicin 600 mg einmal täglich und Saquinavir 1000 mg plus Ritonavir 100 mg zweimal täglich bei gesunden Probanden untersucht wurde, wurde 1 bis 5 Tage nach der gleichzeitigen Anwendung eine schwere Leberzelltoxizität mit Transaminasenerhöhungen um mehr als das 20-Fache der oberen Normgrenze beobachtet. Aufgrund des Risikos einer schweren Lebertoxizität sollen Saquinavir/Ritonavir nicht zusammen mit Rifampicin angewendet werden.					
Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Saquinavir zu entnehmen.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir Ritonavir	↑ 11-fach ↓ 40%	↑ 29-fach ND
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Tipranavir infolge der CYP3A4-Hemmung. Zur Gewährleistung der therapeutischen Wirksamkeit muss Tipranavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir verabreicht werden. Geringere Ritonavir-Dosen als 200 mg zweimal täglich sollten nicht angewendet werden, da diese die Wirksamkeit der Kombination verändern könnten. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Tipranavir zu entnehmen.					

ND: Nicht untersucht.

1. Basierend auf einem studienübergreifenden Vergleich mit Atazanavir 400 mg allein einmal täglich.
2. Basierend auf einem studienübergreifenden Vergleich mit Amprenavir 1200 mg allein zweimal täglich.
3. Basierend auf einem studienübergreifenden Vergleich mit Indinavir 800 mg allein dreimal täglich.
4. Basierend auf einem studienübergreifenden Vergleich mit Saquinavir 600 mg allein dreimal täglich.

Tabelle 4: Arzneimittelwechselwirkungen – Ritonavir mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als Proteasehemmer

Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Ritonavir-Dosis (mg)	Untersuchtes Arzneimittel	AUC	C _{min}
Didanosin	200 q12h	600 q12h 2 h später	Didanosin	↓13%	↔
Da Ritonavir zusammen mit einer Mahlzeit, Didanosin dagegen nüchtern eingenommen werden soll, sollten zwischen der Einnahme der beiden Arzneimittel zweieinhalb Stunden liegen. Eine Änderung der Dosierung ist nicht notwendig.					
Delavirdin	400 q8h	600 q12h	Delavirdin ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑75%
Basierend auf dem Vergleich mit historischen Daten schien die Pharmakokinetik von Delavirdin Ritonavir nicht zu beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Delavirdin kann eine Dosisreduktion von Ritonavir erwogen werden.					
Efavirenz	600 q24h	500 q12h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel werden häufiger unerwünschte Wirkungen (z.B. Schwindel, Übelkeit, Parästhesien) und veränderte Laborwerte (erhöhte Leberenzyme) beobachtet.					
Maraviroc	100 q12h	100 q12h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Maraviroc infolge der CYP3A-Hemmung. Maraviroc kann zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Maraviroc zu entnehmen.					
Nevirapin	200 q12h	600 q12h	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir zusammen mit Nevirapin führt zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Nevirapin oder Ritonavir.					
Raltegravir	400, Einzeldosis	100 q12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir führt zu einer geringfügigen Abnahme der Raltegravir-Spiegel.					
Zidovudin	200 q8h	300 q6h	Zidovudin	↓ 25%	ND
Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies führt zu einer leichten Erniedrigung der Zidovudinspiegel. Eine Dosierungsänderung ist normalerweise nicht notwendig.					

ND: Nicht untersucht

1. Basierend auf einem Parallelgruppen-Vergleich.

Tabelle 5: Auswirkungen von Ritonavir auf gleichzeitig verabreichte nicht-antiretrovirale Arzneimittel

Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Dosierung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel (mg)	Ritonavir-Dosis (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Alpha1-Adrenorezeptor-Antagonist				
Alfuzosin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Amphetamin-Derivative				
Amphetamin	In der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt Ritonavir wahrscheinlich CYP2D6. Es ist daher zu erwarten, dass es die Konzentration von Amphetamin und seiner Derivate erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in antiretroviralen Dosierungen wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).			
Analgetika				
Buprenorphin	16 q24h	100 q12h	↑57%	↑ 77%
Norbuprenorphin			↑33%	↑108%
Glucuronid-Metaboliten			↔	↔
Der Anstieg der Plasmaspiegel von Buprenorphin und seines aktiven Metaboliten führte bei einer Gruppe von opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise keine Anpassung der Dosis von Buprenorphin oder Ritonavir erforderlich. Bei Anwendung von Ritonavir in Kombination mit anderen Proteasehemmern und Buprenorphin sind die genauen Dosierungsempfehlungen der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers zu entnehmen.				
Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Pethidin, Piroxicam und Propoxyphen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel (mg)	Ritonavir-Dosis (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Fentanyl	Ritonavir inhibiert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel CYP3A4. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Fentanyl erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Fentanyl zusammen mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) empfohlen.			
Methadon ¹	5, Einzeldosis	500 q12h	↓36%	↓38%
Morphin	Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker möglicherweise eine Erhöhung der Methadon-Dosis erforderlich. Abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadon-Therapie ist eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen.			
Antianginöse Arzneimittel				
Ranolazin	Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentrationen von Ranolazin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Ranolazin ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Antiarrhythmika				
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecanid, Propafenon, Chinidin, Digoxin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecanid, Propafenon und Chinidin und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
	0,5 IV-Einzeldosis	300 q12h, 3 Tage	↑ 86%	ND
	0,4 orale Einzeldosis	200 q12h, 13 Tage	↑ 22%	↔
Diese Wechselwirkung kann durch die Veränderung der P-Glykoprotein-vermittelten Ausscheidung von Digoxin bei Dosierung von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker bedingt sein. Die Erhöhung der Digoxinspiegel, die bei Patienten unter Ritonavir beobachtet werden, kann sich mit der Zeit nach erfolgter Induktion abschwächen (siehe Abschnitt 4.4).				
Antiasthmatica				
Theophyllin ¹	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓43%	↓32%
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann aufgrund der Induktion von CYP1A2 eine höhere Theophyllindosis erforderlich sein.				
Onkologika				
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 _{max} ist abhängig vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Ritonavir (siehe Fachinformation zu Afatinib). Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Afatinib sind zu beobachten.				
Abemaciclib	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und Ritonavir sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als unvermeidbar angesehen wird, müssen die Empfehlungen zur Dosisanpassung in der Fachinformation zu Abemaciclib berücksichtigt werden. Patienten sind auf Abemaciclib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.			
Apalutamid	Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Darüber hinaus können erhöhte Serumkonzentrationen von Apalutamid zu schwerwiegenden Nebenwirkungen einschließlich Krampfanfällen führen, wenn Apalutamid gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird). Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Apalutamid wird nicht empfohlen.			
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund von CYP3A- und P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Ritonavir. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ceritinib sind zu beobachten.			
Dasatinib, Nilotinib, Vincristin, Vinblastin	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir können die Serumkonzentrationen ansteigen und die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen.			
Encorafenib	Wenn Encorafenib gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, sind möglicherweise die Serumkonzentrationen erhöht, wodurch das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Ritonavir muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig auf ihre Sicherheit hin überwacht werden.			

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel (mg)	Ritonavir-Dosis (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Fostamatinib	Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö führt. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation von Fostamatinib zu beachten.			
Ibrutinib	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ibrutinib und in der Folge zu einem erhöhten Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms, kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Ritonavir ist zu vermeiden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und muss Ritonavir angewendet werden, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen.			
Neratinib	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Neratinib ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich einer Hepatotoxizität erhöht ist.			
Venetoclax	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir, was zu Beginn und während der Aufdosierungsphase zu einem erhöhten Risiko eines Tumorlysesyndroms führen kann (siehe Abschnitt 4.3 und die Fachinformation zu Venetoclax.) Bei Patienten, die die Aufdosierungsphase abgeschlossen haben und eine stabile Tagesdosis von Venetoclax erhalten, sollte die Dosis von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren um mindestens 75 % gesenkt werden (Für Dosierungshinweise siehe Fachinformation zu Venetoclax).			
Antikoagulanzen				
Rivaroxaban	10, Einzeldosis	600 q12h	↑153%	↑55%
Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die ein erhöhtes Blutungsrisiko nach sich ziehen können. Daher wird die Anwendung von Ritonavir bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen.				
Vorapaxar	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Ritonavir sollte vermieden werden (siehe die Fachinformation zu Vorapaxar).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, Einzeldosis	400 q12h	↑9% ↓33%	↓9% ↔
Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung der R-Warfarin-Spiegel; dagegen werden nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet. Erniedrigte R-Warfarin-Spiegel können zu einer Abschwächung der Antikoagulation führen. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder pharmakokinetischer Verstärker eine Überwachung der Antikoagulationsparameter empfohlen.				
Antikonvulsiva				
Carbamazepin	Ritonavir inhibiert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel CYP3A4. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Carbamazepin und Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen.			
Divalproex, Lamotrigine, Phenytoin	Ritonavir inhibiert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel CYP2C9 und die Glucuronidierung. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Antikonvulsiva senkt. Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit empfohlen. Phenytoin kann zu einer Erniedrigung der Serumspiegel von Ritonavir führen.			
Antidepressiva				
Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	In der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt Ritonavir wahrscheinlich CYP2D6. Es ist daher zu erwarten, dass es die Konzentrationen von, Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in antiretroviralen Dosierungen wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).			
Desipramin	100, orale Einzeldosis	500 q12h	↑145%	↑22%
Die AUC und die C _{max} des 2-Hydroxy-Metaboliten waren um 15% bzw. 67% erniedrigt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel wird eine Reduzierung der Desipramin-Dosis empfohlen.				
Trazodon	50, Einzeldosis	200 q12h	↑2,4-fach	↑34%
Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker wurde eine Zunahme der Trazodon-bedingten Nebenwirkungen beobachtet. Bei kombinierter Anwendung von Trazodon und Ritonavir ist Vorsicht geboten. Die Gabe von Trazodon sollte mit der niedrigsten Dosierung begonnen werden und das klinische Ansprechen und die Verträglichkeit sollten überwacht werden.				
Arzneimittel gegen Gicht				
Colchicin	Bei gleichzeitiger Anwendung 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.			

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel (mg)	Ritonavir-Dosis (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Antihistaminika				
Astemizol, Terfenadin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir kann bei Gabe als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker die P-Glykoprotein-vermittelte Ausscheidung von Fexofenadin verändern. Dadurch können die Fexofenadin-Konzentrationen steigen. Die erhöhten Fexofenadin-Spiegel können sich nach erfolgter Induktion mit der Zeit abschwächen.			
Loratadin	Ritonavir inhibiert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel CYP3A. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Loratadin erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Loratadin und Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen.			
Antinfektiva				
Fusidinsäure	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Rifabutin ¹	150 täglich	500 q12h	↑4-fach	↑2,5-fach
25-O-desacetyl-Rifabutin-Metabolit			↑38-fach	↑16-fach
	Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin ist die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine Reduzierung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg dreimal pro Woche kann bei bestimmten Proteasehemmern bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker indiziert sein. Spezifische Empfehlungen sind der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers zu entnehmen. Bei der Behandlung von Tuberkulose bei HIV-Patienten sind die offiziellen Leitlinien zu beachten.			
Rifampicin	Rifampicin induziert möglicherweise die Metabolisierung von Ritonavir. Begrenzte Daten weisen jedoch darauf hin, dass bei gleichzeitiger Anwendung von hoch dosiertem Ritonavir (600 mg zweimal täglich) und Rifampicin die zusätzlich induzierende Wirkung von Rifampicin (neben der von Ritonavir selbst) gering ist und möglicherweise keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Ritonavir-Spiegel in der hochdosierten Ritonavir-Therapie hat. Der Einfluss von Ritonavir auf Rifampicin ist nicht bekannt.			
Voriconazol	200 q12h	400 q12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	Die Anwendung von Ritonavir in Dosierungen als antiretrovirales Arzneimittel zusammen mit Voriconazol ist wegen der Erniedrigung der Voriconazol-Konzentrationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Ritonavir in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker ist zu vermeiden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.			
Atovaquon	Ritonavir induziert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel die Glucuronidierung. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Atovaquon senkt. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Atovaquon und Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirksamkeit 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 in der Regel keine Dosisreduktion erforderlich. Clarithromycin-Dosierungen von mehr als 1 g pro Tag dürfen nicht zusammen mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte folgende Reduzierung der Clarithromycin-Dosis in Erwägung gezogen 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 unter 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 inhibiert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel CYP3A4. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Erythromycin und Itraconazol erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Erythromycin oder Itraconazol zusammen mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen.			

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel (mg)	Ritonavir-Dosis (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Ketoconazol	200 täglich Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines vermehrten Auftretens von gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker eine Dosisreduzierung von Ketoconazol in Erwägung zu ziehen.	500 q12h	↑3,4-fach	↑55%
Sulfamethoxazol/ Trimethoprim ²	800/160, Einzeldosis Eine Dosierungsänderung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Regel nicht notwendig.	500 q12h	↓20% / ↑20%	↔
Antipsychotika/Neuroleptika				
Clozapin, Pimozid	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Clozapin oder Pimozid und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Haloperidol, Risperidon, Thioridazin	In der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel hemmt Ritonavir wahrscheinlich CYP2D6. Es ist daher zu erwarten, dass sich die Konzentrationen von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erhöhen. Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir in antiretroviralen Dosierungen wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen.			
Lurasidon	Es ist zu erwarten, dass sich die Konzentrationen von Lurasidon aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Lurasidon ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Quetiapin erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Toxizität von Quetiapin erhöhen kann.			
Beta-2-Agonist (lang wirksam)				
Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4. Infolgedessen ist ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentrationen von Salmeterol zu erwarten. Eine gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.			
Calciumantagonisten				
Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin	Ritonavir inhibiert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel CYP3A4. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Calciumantagonisten erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen.			
Endothelin-Antagonisten				
Bosentan	Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir kann die maximale Konzentration (C _{max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC) von Bosentan im Steady State erhöhen.			
Riociguat	Die Serumkonzentrationen erhöhen sich möglicherweise aufgrund von CYP3A und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Ritonavir Accord wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Riociguat).			
Ergotamine				
Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Ergotaminen führen und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Wirkstoff zur Förderung der GI-Motilität				
Cisaprid	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Cisaprid und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).			
Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen				
Glecaprevir/Pibrentasvir	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-Glycoprotein-, BCRP- und OATP1B-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Ritonavir wird wegen des erhöhten Risikos eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) und einer damit assoziierten erhöhten Glecaprevir-Konzentration nicht empfohlen.			
HCV-Proteasehemmer				
Simeprevir	200 qd	100 d12h	↑7,2-fach	↑4,7-fach
Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Simeprevir infolge der CYP3A4-Hemmung. Eine gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Simeprevir wird nicht empfohlen.				
HMG-CoA-Reduktasehemmer				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktasehemmern wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Maße von CYP3A abhängt, werden bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen erwartet. Da erhöhte Lovastatin- und Simvastatin-Konzentrationen Patienten für Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse prädisponieren können, ist eine Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Maße von CYP3A abhängig. Die Elimination von Rosuvastatin ist zwar unabhängig von CYP3A, bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir wurde jedoch über eine Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition berichtet. Welcher Mechanismus dieser Wechselwirkung zugrunde liegt, ist bislang nicht geklärt, möglicherweise ist diese jedoch auf eine Transporterhemmung zurückzuführen. Bei Anwendung mit Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker oder antiretroviraler Wirkstoff ist die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin zu verabreichen. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht von CYP3A abhängig und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Wenn eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer angezeigt ist, wird Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.			

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel (mg)	Ritonavir-Dosis (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Hormonelle Kontrazeptiva				
Ethinylestradiol	50 µg, Einzeldosis	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
Wegen der Reduzierung der Ethinylestradiol-Konzentrationen sind bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker Barriere- oder andere nichthormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Erwägung zu ziehen. Es ist wahrscheinlich, dass Ritonavir das Blutungsverhalten verändert und die Wirksamkeit estradiolhaltiger Kontrazeptiva reduziert (siehe Abschnitt 4.4).				
Immunsuppressiva				
Ciclosporin, Tacrolimus Everolimus	Ritonavir inhibiert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel CYP3A4. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel zusammen mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen.			
Lipidmodifizierende Arzneimittel				
Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das etwa 27fache erhöhen. Aufgrund der CYP3AHemmung durch Ritonavir wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Lomitapid erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir Accord und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Fachinformation von Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3).			
Phosphodiesterase-Hemmer				
Avanafil	50, Einzeldosis	600 q12h	↑ 13-fach	↑ 2,4-fach
Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil mit Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).				
Sildenafil	100, Einzeldosis	500 q12h	↑ 11-fach	↑4-fach
Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung von erektiler Dysfunktion und Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker muss mit Vorsicht erfolgen. In keinem Fall darf die Sildenafil-Dosis 25 mg in 48 Stunden überschreiten (siehe auch Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung von pulmonal-arterieller Hypertonie mit Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).				
Tadalafil	20, Einzeldosis	200 q12h	↑124%	↔
Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung von erektiler Dysfunktion und Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker muss mit Vorsicht erfolgen. Die Tadalafil-Dosis ist auf nicht mehr als 10 mg alle 72 Stunden zu reduzieren und es ist eine verstärkte Überwachung auf unerwünschte Ereignisse nötig (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von Tadalafil und Ritonavir bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie siehe Fachinformation oder Gebrauchsinformation von Tadalafil.				
Vardenafil	5, Einzeldosis	600 q12h	↑49-fach	↑13-fach
Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).				
Sedativa/Hypnotika				
Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, orales und parenterales Midazolam	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Midazolam wird weitgehend über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Ritonavir kann zu einem starken Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Zur gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir und Benzodiazepinen wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Basierend auf den Daten für andere CYP3A4-Hemmer sind jedoch signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentrationen bei oraler Gabe von Midazolam zu erwarten. Ritonavir soll daher nicht zusammen mit oralem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir und parenteralem Midazolam ist Vorsicht geboten. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteasehemmern lassen einen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel erwarten. Falls Ritonavir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte die Verabreichung auf der Intensivstation oder in einem ähnlichen Umfeld erfolgen, in dem eine engmaschige klinische Überwachung und im Falle einer Atemdepression und/oder verlängerten Sedierung eine angemessene medizinische Versorgung sichergestellt ist. Eine Anpassung der Midazolam-Dosis ist in Betracht zu ziehen, insbesondere wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.			
Triazolam	0,125, Einzeldosis	200, 4 Dosen	↑>20-fach	↑87%
Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Triazolam und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).				
Pethidin	50, orale Einzeldosis	500 q12h	↓62%	↓59%
Metabolit Norpethidin			↑47%	↑87%

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel (mg)	Ritonavir-Dosis (mg)	Auswirkung auf die AUC des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Auswirkung auf die C _{max} des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels
Die gleichzeitige Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist kontraindiziert , da es dabei zu einem Konzentrationsanstieg des Metaboliten Norpethidin kommt, 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, Einzeldosis	200 q12h, 2 Tage	↑2,5-fach	↔
		500 q12h, 10 Tage	↓12%	↓16%
Nach Beginn der Anwendung von Ritonavir war der Metabolismus von Alprazolam gehemmt. Nach 10-tägiger Ritonavir-Einnahme wurde kein inhibitorischer Effekt von Ritonavir mehr beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam und Ritonavir in der Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker ist in den ersten Tagen, bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus, Vorsicht geboten.				
Buspiron	Ritonavir inhibiert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel CYP3A. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Buspiron erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Buspiron und Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen.			
Schlafmittel				
Zolpidem	5	200, 4 Dosen	↑28%	↑22%
Zolpidem kann zusammen mit Ritonavir eingenommen werden, vorausgesetzt dass der Patient sorgfältig auf eine übermäßige sedierende Wirkung überwacht wird.				
Rauchentwöhnung				
Bupropion	150	100 q12h	↓22%	↓21%
	150	600 q12h	↓66%	↓62%
Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es ist zu erwarten, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Bupropion und wiederholten Ritonavir-Dosen zu einer Erniedrigung der Bupropion-Spiegel kommt. Dieser Effekt ist vermutlich auf die Induktion der Bupropion-Metabolisierung zurückzuführen. Da jedoch auch gezeigt wurde, dass Ritonavir <i>in vitro</i> CYP2B6 hemmt, darf die empfohlene Bupropion-Dosis nicht überschritten werden. Im Gegensatz zur Langzeitanwendung von Ritonavir trat bei der kurzzeitigen Gabe niedriger Ritonavir-Dosen (200 mg zweimal täglich für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion auf. Dies lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropionkonzentrationen erst einige Tage nach Beginn der gemeinsamen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.				
Steroide				
Inhalierbares, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon				
Systemische kortikosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und adrenale Suppression (in der oben genannten Studie waren die Plasmakortisolspiegel um 86% reduziert) wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticasonpropionat einnahmen. Ähnliche Wirkungen könnten auch bei anderen Kortikosteroiden auftreten, die über CYP3A metabolisiert werden, (z. B. Budesonid und Triamcinolon). Eine gleichzeitige Anwendung von Ritonavir in der Dosierung als antivirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker zusammen mit diesen Glukokortikoiden wird daher nicht empfohlen, außer wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das Risiko systemischer Kortikosteroidwirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis in Verbindung mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen erwogen werden, oder aber eine Umstellung auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat für CYP3A4 ist (z.B. Beclomethason). Im Falle einer Absetzung von Glukokortikoiden kann zudem eine schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.				
Dexamethason	Ritonavir inhibiert in der Dosierung als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Arzneimittel CYP3A. Es ist daher zu erwarten, dass es die Plasmakonzentrationen von Dexamethason erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Dexamethason und Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen.			
Prednisolon	20	200 q12h	↑28%	↑9%
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Prednisolon und Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon war nach 4 bzw. 14 Tagen um 37% bzw. 28% erhöht.				
Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie				
Levothyroxin	Nach Marktzulassung wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin berichtet. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/oder Ende der Therapie mit Ritonavir eine Überwachung der TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.			

ND: Nicht untersucht

1. Basierend auf einem Parallelgruppen-Vergleich

2. Sulfamethoxazol wurde zusammen mit Trimethoprim verabreicht.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Dosierung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker

Nebenwirkungen bei der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker sind von dem gleichzeitig angewendeten Proteasehemmer abhängig. Informationen zu den Nebenwirkungen sind der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten Proteasehemmers zu entnehmen.

Dosierung von Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel

Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Ritonavir allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten, waren gastrointestinale Störungen (einschließlich Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen (Ober- und Unterbauch)), neurologische Störungen (einschließlich Parästhesien und orale Parästhesien) und Erschöpfung/Asthenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden mittelschweren bis schweren Nebenwirkungen, die in einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit Ritonavir stehen, wurden berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt: sehr häufig (>1/10); häufig (\geq 1/100 bis <1/10); gelegentlich (\geq 1/1.000 bis <1/100); selten (\geq 1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/1.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ stammen aus Anwendungsbeobachtungen.

Siehe Tabelle 6.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine Erhöhung der Lebertransaminasen auf mehr als das Fünffache der oberen Normgrenze, klinische Hepatitis und Ikterus traten bei Patienten auf, die mit Ritonavir als Monotherapie oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln behandelt wurden.

Metabolische Parameter

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

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerer Immunschwäche kann es bei Einleitung einer kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) zu einer

Tabelle 6: Nebenwirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Leukozyten erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Neutrophile erniedrigt, Eosinophile erhöht, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Neutrophile erhöht
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Hypersensitivität, einschließlich Urtikaria und Gesichtssödem
	Selten	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Gicht, Ödeme und 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, periphere Kälte
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Pharyngitis, oropharyngeale Schmerzen, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen (Ober- und Unterbauch), Übelkeit, Durchfall (einschließlich schwerer Durchfall mit Elektrolytungleichgewicht), Erbrechen, Dyspepsie
	Häufig	Appetitlosigkeit, Blähungen, Mundgeschwüre, gastrointestinale Blutung, gastroösophageale Refluxkrankheit, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis (einschließlich erhöhte AST-, ALT-, GGT-Werte), erhöhtes Bilirubin im Blut (einschließlich Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Juckreiz, Exanthem (einschließlich erythematöses und makulopapulöses Exanthem)
	Häufig	Akne
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie und Rückenschmerzen
	Häufig	Myositis, Rhabdomyolyse, Myalgie, Myopathie, erhöhter CPK-Wert
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Vermehrte Miktions, Nierenfunktionsstörung (z.B. Oligurie, erhöhte Kreatininwerte)
	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
	Nicht bekannt	Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfungssyndrom, einschließlich Asthenie, Erröten (Flushing), Hitzegefühl
	Häufig	Fieber, Gewichtsverlust
Untersuchungen	Häufig	Amylase erhöht, freies und Gesamtthyroxin erniedrigt
	Gelegentlich	Glukose erhöht, Magnesium erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

entzündlichen Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen kommen. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (z.B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor. Allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten unter Ritonavir-Therapie, einschließlich solchen, bei denen eine Hypertriglyzeridämie auftrat, wurde Pankreatitis beobachtet. In einigen Fällen wurde ein tödlicher Ausgang berichtet. Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung scheint ein Risiko für erhöhte Triglyzeridwerte und Pankreatitis zu bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder

Das Sicherheitsprofil von Ritonavir 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen nur eingeschränkte Erfahrungen bezüglich einer akuten Überdosierung von Ritonavir beim Menschen vor. Ein Patient, der bei klinischen Studien zwei Tage lang 1500 mg Ritonavir/Tag einnahm, klagte über Parästhesie; diese verschwand nach Reduzierung der Dosis. Es wurde ein Fall von Nierenversagen mit Eosinophilie berichtet.

Bei Tieren (Mäusen und Ratten) beobachtete Toxizitätszeichen waren verminderte Aktivität, Ataxie, Dyspnoe und Zittern.

Behandlung

Bei Überdosierung von Ritonavir gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung im Falle einer Überdosierung von Ritonavir sollte aus allgemein unterstützenden Maßnahmen einschließlich einer Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung

des klinischen Status des Patienten bestehen. Aufgrund der Löslichkeit und der möglichen Ausscheidung durch den Verdauungstrakt kann bei einer Überdosierung eine Magenspülung durchgeführt und Aktivkohle zu verabreicht werden. Da Ritonavir weitgehend über die Leber metabolisiert wird und stark an Proteine bindet, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse eine signifikante Eliminierung des Arzneimittels bewirkt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE03

Dosierung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker

Die pharmakokinetische Verstärkung durch Ritonavir basiert auf seiner starken Hemmung des CYP3A-vermittelten Stoffwechsels. Das Ausmaß der Verstärkung hängt von dem Stoffwechselweg des gleichzeitig verabreichten Proteasehemmers sowie dem Effekt des gleichzeitig verabreichten Proteasehemmers auf die Metabolisierung von Ritonavir ab. Eine maximale Hemmung des Metabolismus des gleichzeitig verabreichten Proteasehemmers wird im Allgemeinen mit einer Ritonavir-Dosierung von 100 mg bis 200 mg zweimal täglich erreicht und ist abhängig von dem gleichzeitig verabreichten Proteasehemmer. Weitere Informationen zu der Wirkung von Ritonavir auf den Metabolismus des gleichzeitig verabreichten Proteasehemmers sind Abschnitt 4.5 und der Fachinformation des betreffenden Proteasehemmers zu entnehmen.

Dosierung von 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 in der Lage, das gag-pol-Vorläufer-Polypeptid zu verarbeiten. Dies führt zur Bildung unreifer HIV-Partikel, die keinen neuen Infektionskreislauf in Gang setzen können. Ritonavir hat eine selektive Affinität zur HIV-Protease und nur eine geringe Hemmwirkung auf menschliche Aspartylproteasen.

Ritonavir war der erste Proteasehemmer (zugelassen 1996), dessen Wirksamkeit in einer Studie mit klinischen Endpunkten nachgewiesen wurde. Aufgrund seiner stoffwechselhemmenden Wirkung wird Ritonavir in der klinischen Praxis jedoch hauptsächlich zur Verstärkung der pharmakokinetischen Wirkung anderer Proteasehemmer eingesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

Die Wirkung auf das QTcF-Intervall wurde in einer randomisierten, mit Placebo und Verum (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Crossover-Studie mit 45 gesunden Erwachsenen kontrolliert; an Tag 3 wurden 10 Messungen verteilt über 12 Stunden durchgeführt. Der maximale mittlere (obere 95%-Konfidenzintervall) Unterschied des QTcF gegenüber dem Placebo betrug bei Ritonavir 400 mg zweimal täglich 5,5 (7,6) ms. Die Ritonavir-Exposition an Tag 3 war etwa 1,5 Mal höher als die, die mit 600 mg zweimal täglich im Steady State beobachtet wurde. Bei keinem Probanden wurde eine Verlängerung des QTcF um ≥ 60 ms gegenüber dem Ausgangswert oder ein QTcF-Intervall über dem potenziell klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms beobachtet.

In der gleichen Studie wurde an Tag 3 auch eine mäßige Verlängerung des PR-Intervalls bei mit Ritonavir behandelten Patienten festgestellt. Die mittleren Veränderungen des PR-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert bewegten sich in den 12 Stunden nach der Verabreichung zwischen 11,0 und 24,0 ms. Das maximale PR-Intervall betrug 252 ms und es wurde kein Herzblock zweiten oder dritten Grades beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Resistenzen

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

Die Reduktion der antiretroviralen Aktivität von Ritonavir ist hauptsächlich mit den Proteasemutationen V82A/F/T/S und I84V 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. Mit der Zunahme von Mutationen, die mit Ritonavir-Resistenzen assoziiert sind, kann die Suszeptibilität gegenüber bestimmten anderen Proteasehemmern aufgrund von Kreuzresistenzen abnehmen. Spezifische Informationen zu den Protease-Mutationen, die mit einem reduzierten Ansprechen auf diese Wirkstoffe assoziiert sind, sind der Fachinformation der anderen Proteasehemmer oder den ständig aktualisierten offiziellen Informationen zu entnehmen.

Klinisch-pharmakodynamische Angaben

Die Wirkung von Ritonavir (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) auf biologische Marker der Krankheitsaktivität, wie z.B. die CD4-Zellzahl und die virale RNA, wurde in mehreren Studien an HIV-1-Patienten untersucht. Nachfolgend sind die wichtigsten Studien beschrieben.

Erwachsene

Eine 1996 beendete kontrollierte Studie mit Ritonavir als Zusatztherapie bei HIV-1-infizierten und umfassend mit Nukleosidanaloga vorbehandelten Patienten mit ≤ 100 CD4-Zellen/ μ l an der Baseline zeigte einen Rückgang der Mortalität sowie der AIDS-definierenden Ereignisse. Der durchschnittliche Mittelwert der Veränderung der HIV-RNA-Werte gegenüber der Baseline über 16 Wochen betrug in der Ritonavir-Gruppe $-0,79 \log_{10}$ (maximaler mittlerer Rückgang: $1,29 \log_{10}$) verglichen mit $-0,01 \log_{10}$ in der Kontrollgruppe. Am häufigsten wurden in dieser Studie die Nukleoside Zidovudin, Stavudin, Didanosin und Zalcitabin verabreicht.

In einer 1996 beendeten Studie mit HIV-1-infizierten Patienten im weniger fortgeschrittenen Stadium (CD4 200–500 Zellen/ μ l), die zuvor nicht antiretroviral behandelt worden waren, reduzierte Ritonavir in Kombination mit Zidovudin oder als Monotherapie die Viruslast im Plasma und erhöhte die CD4-Zellzahl. Der durchschnittliche Mittelwert der Veränderung der HIV-RNA-Werte gegenüber der Baseline über 48 Wochen betrug in der mit Ritonavir behandelten Gruppe $-0,88 \log_{10}$ verglichen mit $-0,66 \log_{10}$ in der mit Ritonavir plus Zidovudin behandelten Gruppe und mit $-0,42 \log_{10}$ in der Zidovudin-Gruppe.

Über die Fortsetzung der Behandlung mit Ritonavir sollte anhand der Viruslast entschieden werden, da wie in Abschnitt 4.1 beschrieben Resistenzen auftreten können.

Kinder

In einer 1998 beendeten offenen Studie mit HIV-infizierten, klinisch stabilen Kindern wurde nach 48 Wochen Behandlung ein signifikanter Unterschied ($p = 0,03$) in den nachweisbaren RNA-Spiegeln zugunsten einer Dreierkombination (Ritonavir, Zidovudin und Lamivudin) gefunden.

In einer 2003 beendeten Studie erhielten 50 HIV-1-infizierte, Proteasehemmer- und Lamivudin-naïve Kinder im Alter zwischen 4 Wochen und 2 Jahren Ritonavir alle 12 Stunden 350 oder 450 mg/m² plus Zidovudin 160 mg/m² alle 8 Stunden und Lamivudin 4 mg/kg alle 12 Stunden. In der Intent-to-treat-Analyse wurde bei 72% bzw. 36% der Patienten in Woche 16 bzw. 104 eine Reduktion der HIV-1-RNA im Plasma um ≤ 400 Kopien/ml beobachtet. Das Ansprechen war bei beiden Dosierungsschemata und in allen Altersgruppen ähnlich.

In einer 2000 beendeten Studie erhielten 76 HIV-1-infizierte Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren, die zuvor weder mit Proteasehemmern noch mit Lamivudin und/oder Stavudin behandelt worden waren, Ritonavir 350 oder 450 mg/m² alle 12 Stunden plus Lamivudin und Stavudin. In der Intent-to-treat-Analyse wurde bei 50% bzw. 57% der Patienten in der mit 350 bzw. 450 mg/m²

behandelten Gruppe in Woche 48 eine Reduktion der HIV-1-RNA im Plasma auf ≤ 400 Kopien/ml beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenAbsorption

Da es keine parenterale Darreichungsform von Ritonavir gibt, wurden die Resorption und die absolute Bioverfügbarkeit bisher nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Ritonavir wurde in Mehrfachdosis-Studien an nicht nüchternen, HIV-infizierten erwachsenen Probanden untersucht. Nach Gabe von Mehrfachdosen ist die Akkumulation von Ritonavir aufgrund der zeit- und dosisabhängigen Erhöhung der scheinbaren Clearance (Cl/F) geringfügig niedriger als nach Einzeldosis. Die Talkonzentrationen von Ritonavir nehmen, möglicherweise aufgrund der Enzyminduktion, im Laufe der Zeit ab, stabilisieren sich jedoch offenbar innerhalb von 2 Wochen. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (T_{max}) blieb bei steigender Dosis konstant bei ca. 4 Stunden. Die renale Clearance betrug im Durchschnitt weniger als 0,1 l/h und war über den gesamten Dosisbereich relativ konstant.

Die pharmakokinetischen Parameter, die bei verschiedenen Dosierungsschemata von Ritonavir als Monotherapie beobachtet wurden, sind in Tabelle 7 dargestellt. Nach Gabe einer einzelnen 100-mg-Tablette im nicht nüchternen Zustand sind die Plasmakonzentrationen von Ritonavir ähnlich wie nach Gabe einer 100-mg-Weichkapsel.

Siehe Tabelle 7.

Auswirkung von Nahrung auf die Absorption

Die Bioverfügbarkeit der Ritonavir Filmtabletten nahm geringfügig ab, wenn sie mit Nahrung eingenommen wurden. Die Einmalgabe einer 100-mg-Dosis Ritonavir Filmtabletten zusammen mit einer Mahlzeit mit mäßigem Fettanteil (857 kcal, 31 % der Kalorien aus dem Fettanteil) oder einer Mahlzeit mit hohem Fettanteil (907 kcal, 52 % der Kalorien aus dem Fettanteil) war mit einer mittleren Abnahme der AUC und der C_{max} von Ritonavir von 20–23% verbunden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (VB/F) von Ritonavir nach einer Einzeldosis von 600 mg beträgt ca. 20–40 l. Die Proteinbindung von Ritonavir im menschlichen Plasma beträgt ca. 98–99% und ist im Konzentrationsbereich von 1,0–100 μ g/ml konstant. Ritonavir bindet mit vergleichbarer Affinität an das humane saure Alpha-1-Glycoprotein (AAG) und an humanes Serumalbumin (HSA).

Untersuchungen zur Gewebeverteilung mit ¹⁴C-markiertem Ritonavir bei Ratten zeigten, dass die höchsten Konzentrationen von Ritonavir in Leber, Nebennieren, Pankreas, Nieren und Schilddrüse auftraten. Der in den Lymphknoten von Ratten gemessene Gewebe-Plasma-Quotient von ca. 1 weist darauf hin, dass sich Ritonavir auch im Lymphgewebe verteilt. Ritonavir tritt nur geringfügig in das Gehirn über.

Biotransformation

Es wurde festgestellt, dass Ritonavir in hohem Maße in der Leber durch das Cytochrom P450 metabolisiert wird, in erster Linie durch die CYP3A-Isoenzymfamilie und in geringerem Umfang durch die Isoform CYP2D6. Tierexperimentelle Untersuchungen sowie *in-vitro*-Versuche mit Mikrosomen aus der menschlichen Leber haben gezeigt, dass Ritonavir in erster Linie oxidativ metabolisiert wird. Beim Menschen wurden vier Metaboliten von Ritonavir identifiziert. Hauptmetabolit ist der Metabolit der Isopropylthiazol-Oxidation (M-2; seine antivirale Wirkung ist mit der Muttersubstanz vergleichbar. Die AUC des Metaboliten M-2 lag jedoch bei ca. 3 % der AUC der Muttersubstanz.

Niedrige Ritonavir-Dosen haben eine starke Wirkung auf die Pharmakokinetik anderer Proteasehemmer und anderer durch CYP3A4 metabolisierter Substanzen, und andere Proteasehemmer können die Pharmakokinetik von Ritonavir beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Ritonavir am Menschen zeigten, dass die Elimination von Ritonavir in erster Linie über das hepato biliäre System erfolgt. Rund 86 % der radioaktiv markierten Substanz

Tabelle 7: Ritonavir-Dosierungsschema

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

¹ Die Werte sind als geometrische Mittelwerte angegeben. Hinweis: Bei allen aufgeführten Dosierungsschemata wurde Ritonavir nach einer Mahlzeit eingenommen.

wurden im Stuhl wiedergefunden, bei einem Teil davon handelt es sich vermutlich um nicht resorbiertes Ritonavir. Diese Studien ergaben, 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 signifikanten Unterschiede in Bezug auf die AUC oder die C_{max} festgestellt. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Ritonavir und dem Körpergewicht oder der fettfreien Körpermasse. Die Ritonavir-Plasmaexposition bei Patienten zwischen 50 und 70 Jahren ist bei einer Dosis von 100 mg in Kombination mit Lopinavir oder bei höherer Dosierung in Abwesenheit anderer Proteasehemmer ähnlich wie die bei jüngeren Erwachsenen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden die pharmakokinetischen Parameter von Ritonavir nicht untersucht. Da die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar ist, sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion jedoch keine Veränderungen der Gesamtklearance zu erwarten.

Kinder

Die pharmakokinetischen Parameter von Ritonavir im Steady State wurden bei HIV-infizierten Kindern ab 2 Jahren untersucht, die mit Dosen zwischen 250 mg/m² zweimal täglich und 400 mg/m² zweimal täglich behandelt wurden. Die nach Gabe von 350 bis 400 mg/m² zweimal täglich erzielten Ritonavir-Konzentrationen bei Kindern waren mit denen von Erwachsenen nach zweimal täglicher Gabe von 600 mg (ca. 330 mg/m²) vergleichbar. In allen Dosierungsgruppen verlief die orale Clearance (CL/F/m²) von Ritonavir bei Kindern über 2 Jahren etwa 1,5 bis 1,7 Mal schneller als bei erwachsenen Patienten.

Die pharmakokinetischen Parameter von Ritonavir im Steady State wurden bei HIV-infizierten Kindern unter 2 Jahren untersucht, die mit Dosen zwischen 350 und 450 mg/m² zweimal täglich behandelt wurden. Die Ritonavir-Konzentrationen in dieser Studie waren sehr unterschiedlich und lagen etwas niedriger als bei Erwachsenen, die 600 mg (ungefähr 330 mg/m²)

zweimal täglich erhielten. In allen Dosierungsgruppen sank die orale Clearance (CL/F/m²) von Ritonavir mit zunehmendem Alter. Bei Kindern unter 3 Monaten betrug sie median 9,0 l/h/m², bei Kindern zwischen 3 und 6 Monaten median 7,8 l/h/m² und bei Kindern zwischen 6 und 24 Monaten median 4,4 l/h/m².

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe zeigten, dass die Leber, Netzhaut, Schilddrüse und Nieren die wichtigsten Zielorgane sind. Die Leberveränderungen betrafen die Leberzellen, das Gallensystem und die Phagozyten und gingen mit einem Anstieg der Leberenzyme einher. Eine Hyperplasie des Netzhautpigmentepithels (RPE) und eine Netzhautdegeneration wurden in allen Untersuchungen mit Ritonavir an Nagern, nicht jedoch bei Hunden festgestellt. Untersuchungen der Ultrastruktur weisen darauf hin, dass diese Netzhautveränderungen Folgeerscheinungen einer Phospholipidose sind. Klinische Untersuchungen lieferten jedoch keine Hinweise auf Augenveränderungen beim Menschen, die durch das Arzneimittel induziert waren. Sämtliche Veränderungen an der Schilddrüse waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel. Klinische Untersuchungen am Menschen ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests. Bei Ratten wurden Nierenveränderungen wie z. B. eine Degeneration der Nierenkanälchen, chronische Entzündung und Proteinurie festgestellt; diese sind jedoch vermutlich auf spezies-spezifische spontane Erkrankungen zurückzuführen. In klinischen Studien wurden darüber hinaus keine klinisch relevanten Nierenveränderungen festgestellt.

Die bei Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryoletalität, reduziertes fetales Körpergewicht, Verzögerungen der Ossifikation und viszerale Veränderungen, einschließlich verzögerter Hodendeszensus) trat hauptsächlich bei einer maternal toxischen Dosis auf. Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (Embryoletalität, verminderte Wurfgröße und reduziertes fetales Körpergewicht) trat bei einer maternal toxischen Dosis auf.

In einer Reihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen wie dem Ames-Tests (Bacterial Reverse Mutation Assay) mit *S. typhimurium* und *Escherichia coli*, dem Maus-Lymphom-Test, dem Maus-Mikronukleus-Test und dem Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten erwies sich Ritonavir weder als mutagen noch als klastogen.

Langzeit-Karzinogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten haben ein für diese Arten spezifisches Tumorpotential gezeigt, das für den Menschen aber als nicht relevant anzusehen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Copovidon
Sorbitanlaurat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Calciumhydrogenphosphat
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Hyprolose
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Polysorbat 80 [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Flasche:
4 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus weißem Hart-Polyethylen (HDPE) mit weißem kindersicherem Polypropylen-Verschluss (Schraubverschluss).

Packungsgrößen: 30, 90 und 120
Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle
Packungsgrößen in den Verkehr ge-
bracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder
Abfallmaterial ist entsprechend den
nationalen Anforderungen zu besei-
tigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

92009.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23.11.2015

10. STAND DER INFORMATION

06/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig