

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Norvir 100 mg polvere per sospensione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni bustina di polvere per sospensione orale contiene 100 mg di ritonavir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore da beige/giallo chiaro a giallo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ritonavir è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1) (adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Ritonavir deve essere prescritto da medici con esperienza nel trattamento dell'infezione da HIV.

#### Posologia

*Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico*

Quando ritonavir è utilizzato come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori della proteasi si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per quel particolare inibitore della proteasi.

I seguenti inibitori della proteasi di HIV-1 sono stati approvati per essere usati in associazione a ritonavir utilizzato come potenziatore farmacocinetico alle dosi note.

#### *Adulti*

Amprenavir 600 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno

Atazanavir 300 mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno

Fosamprenavir 700 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno

Lopinavir co-formulato con ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg o 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (Anti Retroviral Therapy, ART). In pazienti ART-naïve il trattamento deve iniziare con saquinavir 500 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno per i primi 7 giorni, quindi saquinavir 1000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno.

Tipranavir 500 mg due volte al giorno con ritonavir 200 mg due volte al giorno (tipranavir con ritonavir non deve essere usato in pazienti naïve al trattamento).

Darunavir 600 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART. Darunavir 800 mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno può essere utilizzato in alcuni pazienti precedentemente trattati con ART.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir per ulteriori informazioni sulla posologia “una volta al giorno” in pazienti precedentemente trattati con ART. Darunavir 800mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno in pazienti ART-naïve.

#### *Bambini e adolescenti*

Ritonavir è raccomandato per i bambini di età pari o superiore a 2 anni. Per ulteriori raccomandazioni sul dosaggio, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo agli altri inibitori della proteasi approvati in co-somministrazione con ritonavir.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione Renale*

Poiché ritonavir viene principalmente metabolizzato a livello epatico, potrebbe essere appropriato utilizzare con estrema cautela ritonavir come potenziatore farmacocinetico nei pazienti affetti da insufficienza renale, a seconda dello specifico inibitore della proteasi insieme al quale viene co-somministrato. Tuttavia, poiché la clearance renale di ritonavir è trascurabile, nei pazienti affetti da insufficienza renale non ci si attende una riduzione della clearance corporea totale. Per informazioni più specifiche sul dosaggio da utilizzare nei pazienti affetti da insufficienza renale, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato.

##### *Compromissione Epatica*

Ritonavir non deve essere somministrato come potenziatore farmacocinetico ai pazienti affetti da malattia epatica scompensata (vedere paragrafo 4.3). In assenza di studi di farmacocinetica condotti in pazienti con insufficienza epatica severa stabile (Child Pugh di Grado C) non scompensati, è necessario prestare estrema cautela nel caso in cui ritonavir venga somministrato come potenziatore farmacocinetico, perché si potrebbe verificare un incremento dei livelli dell'inibitore della proteasi co-somministrato. Le raccomandazioni specifiche in merito all'uso di ritonavir come potenziatore farmacocinetico nei pazienti affetti da insufficienza epatica sono dipendenti dall'inibitore della proteasi insieme al quale viene co-somministrato. È necessario prendere in esame il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per ottenere informazioni specifiche sul dosaggio in questa popolazione di pazienti.

#### *Ritonavir usato come agente antiretrovirale*

##### *Adulti*

La dose raccomandata di Norvir polvere per sospensione orale è di 600 mg (sei bustine) due volte al giorno per bocca e deve essere somministrato con il cibo.

Aumentare gradualmente la dose di ritonavir all'inizio della terapia può aiutare a migliorare la tollerabilità. Il trattamento deve essere iniziato con 300 mg (tre bustine) due volte al giorno per un periodo di 3 giorni ed incrementato di 100 mg (una bustina) due volte al giorno fino a 600 mg due volte al giorno in un periodo di tempo non superiore a 14 giorni.

I pazienti non devono assumere 300 mg due volte al giorno per più di 3 giorni.

Fare riferimento al paragrafo Metodo di Somministrazione riportato sotto e al paragrafo 6.6 per i dettagli sulla preparazione delle dosi.

##### *Bambini e adolescenti (di età pari o superiore a 2 anni)*

Il dosaggio raccomandato di Norvir polvere per sospensione orale nei bambini è di 350 mg/m<sup>2</sup> per bocca due volte al giorno e non si devono superare i 600 mg due volte al giorno. La dose iniziale di Norvir deve essere di 250 mg/m<sup>2</sup>, incrementata ad intervalli di due-tre giorni di 50 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno.

**Linee guida per il dosaggio pediatrico di Norvir polvere per sospensione orale (preparata come 100 mg/10 ml) \*†**

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

\* Quando è miscelato con 9,4 ml di liquido, la concentrazione della sospensione è di 10 mg/ml.

† In alcuni casi, i volumi e/o le dosi sono stati aggiustati per assicurare la dose finale raccomandata e il volume di dosaggio.

La Superficie Corporea può essere calcolata con la seguente equazione:

$$SC (m^2) = \sqrt{(Altezza (cm) \times Peso (kg) / 3600)}$$

Per calcolare il volume da somministrare (in ml) per superfici corporee intermedie non incluse nella tabella sopra, la superficie corporea deve essere moltiplicata per un fattore pari a: 25 per una dose da 250 mg/m<sup>2</sup>; 30 per 300 mg/m<sup>2</sup>; e 35 per 350 mg/m<sup>2</sup>.

Fare riferimento al paragrafo Metodo di Somministrazione riportato sotto e al paragrafo 6.6 per i dettagli sulla preparazione delle dosi.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

I dati di farmacocinetica hanno indicato che non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Attualmente, non esistono dati specifici per questa tipologia di pazienti e non è quindi possibile raccomandare dosaggi specifici. La clearance renale di ritonavir risulta trascurabile; pertanto, nei pazienti affetti da insufficienza renale, non sono attese diminuzioni della clearance corporea totale. Poiché ritonavir è fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere eliminato in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

#### *Compromissione epatica*

Ritonavir è metabolizzato ed eliminato essenzialmente a livello epatico. Dati farmacocinetici indicano che non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). Ritonavir non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Norvir nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Modo di somministrazione

Norvir polvere per sospensione orale è somministrato per via orale, versato su cibo morbido (purea di mela oppure budino alla vaniglia) o miscelato con liquidi (acqua, latte al cioccolato, oppure latte artificiale). Per i dettagli sulla preparazione e somministrazione di Norvir polvere per sospensione orale, vedere paragrafo 6.6. Qualsiasi miscelazione al di fuori dalle raccomandazioni è di responsabilità del medico o dell'utilizzatore.

Norvir polvere per sospensione orale deve essere assunto con il cibo. Il retrogusto amaro della polvere per sospensione orale di Norvir può essere ridotto se viene preso poco prima dell'assunzione di burro di noccioline, cioccolato alle nocciole spalmabile oppure sciroppo di ribes.

La dose prescritta di Norvir polvere per sospensione orale può essere somministrata attraverso un sondino di alimentazione dopo che è stata miscelata con acqua, come riportato al paragrafo 6.6. Seguire le istruzioni del sondino per l'alimentazione per somministrare il medicinale.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Nel caso in cui ritonavir venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della proteasi, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo all'inibitore della proteasi co-somministrato per le informazioni relative alle controindicazioni.

Ritonavir non deve essere somministrato come potenziatore farmacocinetico o come ART ai pazienti affetti da malattia epatica scompensata.

Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che ritonavir è un potente inibitore delle biotrasformazioni mediate dal citocromo CYP3A e dal CYP2D6. L'impiego dei seguenti medicinali in associazione a ritonavir è controindicato e, se non diversamente specificato, la controindicazione è basata sulla potenziale inibizione da parte di ritonavir del metabolismo del medicinale co-somministrato, con conseguente incremento dei livelli del medicinale co-somministrato e rischio di effetti indesiderati clinicamente significativi.

L'effetto di ritonavir come modulatore enzimatico può essere dose-dipendente. Per alcuni medicinali, le controindicazioni possono essere più forti nei casi in cui ritonavir viene utilizzato come ART piuttosto che come potenziatore farmacocinetico (ad esempio, rifabutina e voriconazolo):

<b>Classe Farmacologica Medicinale</b>	<b>Medicinali del nella Farmacologica</b>	<b>inclusi Classe</b>	<b>Razionale</b>
<b>Concomitante incremento o diminuzione del livello del medicinale</b>			
Antagonista $\alpha_1$ -Adrenorecettore	Alfuzosina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina, che può determinare ipotensione severa (vedere paragrafo 4.5).
Analgesici	Petidina propoxifene	piroxicam,	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di norpetidina, piroxicam e propoxifene. Di conseguenza, aumento del rischio di insorgenza di depressione respiratoria grave o di anomalie ematologiche o di altri effetti avversi gravi dovuti all'uso di questi medicinali.

<b>Classe Farmacologica Medicinale</b>	<b>del</b>	<b>Medicinali nella Farmacologica</b>	<b>inclusi Classe</b>	<b>Razionale</b>
Antianginosi		Ranolazina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ranolazina che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5).
Antitumorali		Neratinib		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib, che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatossicità (vedere paragrafo 4.5).
		Venetoclax		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax. Aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.5)
Antiaritmici		Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina. Di conseguenza, aumento del rischio di aritmie o di altre reazioni avverse gravi dovuti all'uso di questi medicinali.
Antibiotici		Acido Fusidico		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido fusidico e ritonavir.
Antimicotici		Voriconazolo		L'uso concomitante di ritonavir (400 mg due volte al giorno e più) e voriconazolo è controindicato a causa della riduzione delle concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e la possibile perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.5).
Antigottosi		Colchicina		Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente fatali in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Antistaminici		Astemizolo, terfenadina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questi medicinali.
Antimicobatterici		Rifabutina		E' controindicato l'impiego contemporaneo di ritonavir usato come ART (500 mg due volte al giorno) e rifabutina a causa dell'incremento delle concentrazioni sieriche di rifabutina e del rischio di eventi avversi tra cui l'uveite (vedere paragrafo 4.4). Le raccomandazioni in merito all'uso di ritonavir come potenziatore farmacocinetico in terapia associata a rifabutina sono riportate nel paragrafo 4.5.

<b>Classe Farmacologica Medicinale</b>	<b>del</b>	<b>Medicinali nella Farmacologica</b>	<b>inclusi Classe</b>	<b>Razionale</b>
Antipsicotici/ Neurolettici		Lurasidone		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lurasidone che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5)
		Clozapina, pimozide		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina e pimozide. Di conseguenza aumento del rischio di gravi anomalie ematologiche o di altri effetti avversi gravi dovuti a questi medicinali.
		Quetiapina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina che potrebbe portare al coma. La somministrazione concomitante con quetiapina è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
Derivati dell'Ergot		Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergot che danno luogo a tossicità acuta da ergotina, tra cui vasospasmo ed ischemia.
Agenti della motilità gastrointestinale		Cisapride		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Di conseguenza aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questi medicinali.
Farmaci che modificano il profilo lipidico				
Inibitori della HMG Co-A-Reduttasi		Lovastatina, simvastatina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina; di conseguenza, aumento del rischio di miopatia, compresa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
Inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP)		Lomitapide		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lomitapide (vedere paragrafo 4.5).
Inibitori della PDE5		Avanafil		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di avanafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
		Sildenafil		Controindicato quando usato solo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare . Aumento delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil. Di conseguenza, aumento potenziale degli eventi avversi associati al sildenafil (che includono ipotensione e sincope). Vedere paragrafo 4.4 e 4.5 per la co-somministrazione di sildenafil in pazienti con disfunzione erettile.
		Vardenafil		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di vardenafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Sedativi/ipnotici		Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam orale e triazolam		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam orale e triazolam. Di conseguenza, aumento del rischio di sedazione estrema e depressione respiratoria dovute a questi medicinali. (Per le avvertenze

<b>Classe Farmacologica Medicinale</b>	<b>Medicinali del nella Farmacologica</b>	<b>inclusi nella Classe</b>	<b>Razionale</b>
			su midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5).
<b>Diminuzione dei livelli di ritonavir</b>			
Prodotti a base di erba di San Giovanni piante medicinali			Preparati a base di piante medicinali contenenti l'erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ) a causa del rischio di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti clinici di ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Ritonavir non è una cura per l'infezione da HIV-1 o l'a sindrome da immunodeficienza acquisita (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome, AIDS). I pazienti che assumono ritonavir o si sottopongono a qualsiasi altra ART potrebbero continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicazioni legate all'infezione da HIV-1.

Sebbene una efficace soppressione virale con la ART ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Nel caso in cui ritonavir venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico in associazione ad altri inibitori della proteasi, devono essere considerate le avvertenze e le precauzioni di impiego riguardanti quel particolare inibitore della proteasi, pertanto si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di quel particolare inibitore della proteasi.

*Ritonavir usato come ART o come potenziatore farmacocinetico*

##### Pazienti con diarrea cronica o malassorbimento

Quando si manifestano casi di diarrea è consigliato un controllo maggiore. La frequenza relativamente elevata di diarrea in corso di trattamento con ritonavir può compromettere l'assorbimento e l'efficacia terapeutica (per minore aderenza alla terapia) di ritonavir o di altre terapie concomitanti. Vomito profuso persistente e/o diarrea associati con l'uso di ritonavir potrebbero compromettere anche la funzione renale. In pazienti con insufficienza renale è consigliato il monitoraggio della funzionalità renale.

##### Emofilia

Sono stati segnalati casi di aumento degli episodi emorragici, tra cui ematomi cutanei ed ematoma spontanei, nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con gli inibitori della proteasi. In alcuni pazienti è stato somministrato fattore VIII supplementare. In oltre la metà dei casi segnalati, il trattamento a base di inibitori della proteasi è stato continuato o reintrodotta nel caso in cui fosse stato sospeso. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofiliaci devono pertanto essere informati della possibilità che si verifichi un aumento degli episodi emorragici.

##### Peso e parametri metabolici

Durante ART si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio, fare riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.



### Pancreatite

Si deve prendere in considerazione la possibile diagnosi di pancreatite nel caso in cui si presentino sintomi clinici (nausea, vomito, dolori addominali) o alterazioni dei valori di laboratorio (quali l'aumento della lipasi o dell'amilasi nel siero) suggestivi di pancreatite. I pazienti che presentano tale sintomatologia devono essere attentamente valutati e la terapia con Norvir deve essere sospesa nel caso in cui la diagnosi di pancreatite dovesse essere confermata (vedere paragrafo 4.8).

### Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Generalmente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti in proposito sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della immunoricostruzione è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Patologia epatica

Ritonavir non deve essere somministrato a pazienti con malattia epatica scompensata (vedere il paragrafo 4.2). I pazienti affetti da epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con CART sono esposti ad un rischio maggiore di insorgenza di reazioni avverse epatiche severe e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per il trattamento dell'epatite B o C, fare riferimento alle informazioni disponibili in merito a questi medicinali.

I pazienti affetti da disfunzioni epatiche preesistenti – quali l'epatite cronica attiva – presentano con maggiore frequenza alterazioni della funzionalità epatica, in corso di CART e devono essere sottoposti ad un attento controllo secondo la pratica clinica comunemente seguita. Nei casi in cui compaiano segni che indicano un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione della terapia.

### Patologie renali

La clearance renale di ritonavir è trascurabile, pertanto non sono attese riduzioni della clearance corporea totale nei pazienti affetti da insufficienza renale (vedere anche il paragrafo 4.2).

Con l'uso di tenofovir disoproxil fumarato (DF) nella pratica clinica sono stati riportati insufficienza renale, danno renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

### Errore nella somministrazione del farmaco

Si deve fare particolare attenzione al calcolo preciso della dose di Norvir, alla trascrizione della prescrizione del medico, alla dispensazione delle informazioni e alle istruzioni sul dosaggio per minimizzare il rischio di errori terapeutici e di sottodosaggio. Questo è importante specialmente per i lattanti e i bambini piccoli.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo a CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

### Prolungamento dell'intervallo PR

E' stato osservato che in alcuni soggetti adulti sani, ritonavir determina un modesto prolungamento asintomatico dell'intervallo PR. In soggetti che assumevano ritonavir, sono stati descritti rari casi di blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado, in pazienti con sottostante malattia cardiaca strutturale e con pre-esistenti anomalie del sistema di conduzione o in pazienti che assumevano medicinali già noti per determinare un prolungamento dell'intervallo PR (come verapamil o atazanavir). Norvir deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

### Interazioni con altri medicinali

#### *Ritonavir usato come agente antiretrovirale*

Quando ritonavir viene utilizzato come ART devono essere prese in considerazione le seguenti avvertenze e precauzioni. Non si può supporre che le seguenti avvertenze e precauzioni siano valide anche quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico a 100 mg ed a 200 mg. Nel caso in cui ritonavir venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico, devono essere prese in considerazione tutte le informazioni dettagliate disponibili sulle avvertenze e precauzioni relative allo specifico inibitore della proteasi utilizzato e, di conseguenza, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.4, specifico di quell'inibitore della proteasi per stabilire se le informazioni contenute qui di seguito siano valide.

#### *Inibitori della PDE5*

Particolare cautela deve essere usata nel caso in cui si prescriva sildenafil o tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile ai pazienti sottoposti a terapia con ritonavir. È molto probabile che la somministrazione concomitante di ritonavir e di questi medicinali possa causare un sostanziale aumento delle loro concentrazioni plasmatiche e possa essere associata alla comparsa di reazioni avverse come ipotensione ed erezione prolungata (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di avanafil o vardenafil con ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di sildenafil con ritonavir è controindicato in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitori della HMG-CoA-reduttasi*

Gli inibitori della HMG-CoA-reduttasi simvastatina e lovastatina presentano un metabolismo in larga misura dipendente dal CYP3A, pertanto l'uso concomitante di ritonavir, simvastatina o lovastatina non è raccomandato a causa di un aumento del rischio di insorgenza di miopatie compresa la rhabdomiolisi. Deve essere prestata molta cautela e deve essere considerata una riduzione della dose, qualora ritonavir debba essere utilizzato in concomitanza con atorvastatina, che viene metabolizzata in misura minore dal CYP3A. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, in caso di co-somministrazione con ritonavir si è osservato un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma potrebbe essere causato da una inibizione delle proteine di trasporto. Nei casi in cui siano impiegate in associazione a ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come antiretrovirale, è necessario somministrare il dosaggio più basso possibile di atorvastatina o rosuvastatina. Il metabolismo di pravastatina e fluvastatina non è dipendente dal CYP3A, e non sono attese interazioni con ritonavir.

Nei casi in cui sia necessario intraprendere una terapia con inibitori dell'HMG-CoA -reduttasi, si raccomanda l'utilizzo di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Colchicina*

Sono state riportate reazioni da interazione farmacologica potenzialmente fatali e ad esito fatale in pazienti in trattamento con colchicina e forti inibitori del CYP3A come il ritonavir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### *Digossina*

Deve essere prestata particolare cautela nel prescrivere ritonavir a pazienti sottoposti a trattamento a base di digossina, dal momento che è atteso un aumento dei livelli di digossina in caso di

co-somministrazione di ritonavir e digossina. L'incremento dei livelli di digossina può attenuarsi nel tempo (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti già in terapia con la digossina nel momento in cui si inizia il trattamento con ritonavir, la dose di digossina deve essere ridotta della metà rispetto a quella normalmente indicata per il paziente il quale deve essere sottoposto ad un controllo più scrupoloso del normale per molte settimane dopo l'inizio della co-somministrazione di digossina e ritonavir.

Nei pazienti già in terapia con ritonavir nel momento in cui si inizia il trattamento con digossina, la digossina deve essere iniziata con uno schema di dosaggio più graduale del solito. Durante questo periodo, i livelli di digossina devono essere controllati più frequentemente del solito, con aggiustamenti della dose, se necessari, basati sul quadro clinico, elettrocardiografico e sui livelli di digossina osservati.

#### *Etinil-estradiolo*

Nel caso in cui ritonavir venga somministrato alle dosi terapeutiche o a basse dosi, si deve ricorrere ad anticoncezionali barriera o ad altri metodi contraccettivi non ormonali, in quanto è probabile che ritonavir riduca il loro effetto ed alteri il profilo emorragico uterino nel caso in cui venga co-somministrato a contraccettivi contenenti estradiolo.

#### *Glicocorticoidi*

L'impiego contemporaneo di ritonavir e fluticasone o degli altri glicocorticoidi che vengono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che i benefici potenziali derivanti dalla terapia non risultino superiori al rischio di effetti sistemici provocati dai corticosteroidi, tra cui la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

#### *Trazodone*

Bisogna prestare particolare cautela nel prescrivere ritonavir a pazienti sottoposti a trattamento con trazodone. Trazodone è un substrato del CYP3A4 ed è atteso un aumento dei livelli di trazodone quando co-somministrato con ritonavir. In studi di interazione a dose singola eseguiti su volontari sani sono state osservate varie reazioni avverse come nausea, capogiri, ipotensione e sincope (vedere paragrafo 4.5).

#### *Rivaroxaban*

L'uso di ritonavir non è raccomandato nei pazienti che assumono rivaroxaban a causa dell'aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

#### *Riociguat*

L'impiego contemporaneo di ritonavir non è raccomandato a causa del potenziale aumento dell'esposizione a riociguat (vedere paragrafo 4.5).

#### *Vorapaxar*

L'impiego contemporaneo di ritonavir non è raccomandato a causa del potenziale aumento dell'esposizione a vorapaxar (vedere paragrafo 4.5).

#### *Bedaquilina*

Potenti inibitori del CYP3A4 come gli inibitori della proteasi possono aumentare l'esposizione alla bedaquilina, che potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla bedaquilina. Pertanto, l'associazione di bedaquilina con ritonavir deve essere evitata. Tuttavia, se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda maggiore frequenza sia del monitoraggio elettrocardiografico che del monitoraggio delle transaminasi (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bedaquilina).

#### *Delamanid*

La somministrazione concomitante di delamanid con un potente inibitore del CYP3A (ritonavir) può aumentare l'esposizione al metabolita di delamanid, che è stato associato al prolungamento del QTc.

Pertanto, se la co-somministrazione di delamanid con ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di delamanid).

#### *Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico*

I profili di interazione degli inibitori della proteasi di HIV, somministrati in associazione a ritonavir a basse dosi dipendono dall'inibitore della proteasi specifico co-somministrato.

Per una descrizione dei meccanismi e dei potenziali meccanismi che contribuiscono al profilo di interazione degli inibitori della proteasi, vedere il paragrafo 4.5. Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico inibitore della proteasi utilizzato.

#### *Saquinavir*

Non devono essere utilizzate dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno. È stato dimostrato che dosi più elevate di ritonavir risultano associate ad un'aumentata incidenza di reazioni avverse. La co-somministrazione di saquinavir e ritonavir ha dato luogo alla comparsa di gravi reazioni avverse, soprattutto chetoacidosi diabetica e disturbi epatici, specialmente nei pazienti affetti da epatopatia pre-esistente.

Saquinavir/ritonavir non devono essere somministrati contemporaneamente con rifampicina, a causa del rischio di grave epatotossicità (che si manifesta con un incremento delle transaminasi epatiche) se i tre medicinali vengono assunti insieme (vedere paragrafo 4.5).

#### *Tipranavir*

La co-somministrazione di tipranavir con 200 mg di ritonavir è stata associata a casi clinici di epatite e a scompenso epatico, inclusi alcuni decessi. Nei pazienti affetti da epatite cronica B o C è necessario un controllo più attento in quanto questi pazienti sono esposti ad un aumentato rischio di epatotossicità.

Non devono essere usate dosi di ritonavir inferiori a 200 mg due volte al giorno poiché potrebbero alterare il profilo di efficacia della associazione.

#### *Fosamprenavir*

La somministrazione associata di fosamprenavir e ritonavir assunto a dosi superiori a 100 mg due volte al giorno non è stata valutata dal punto di vista clinico. L'uso di dosi maggiori di ritonavir potrebbe alterare il profilo di sicurezza della associazione e pertanto non è raccomandato.

#### *Atazanavir*

La co-somministrazione di atazanavir e ritonavir a dosi superiori a 100 mg una volta al giorno non è stata valutata dal punto di vista clinico. L'uso di dosi maggiori di ritonavir può alterare il profilo di sicurezza di atazanavir (effetti cardiaci, iperbilirubinemia) e pertanto non è raccomandato. Solo quando atazanavir con ritonavir è co-somministrato con efavirenz, un incremento di dose di ritonavir fino a 200 mg una volta al giorno può essere preso in considerazione. In questo caso, è necessario uno stretto monitoraggio clinico. Per ulteriori dettagli fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atazanavir.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Uso di Ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale

Ritonavir possiede un'elevata affinità per vari isoenzimi del citocromo P450 (CYP) e può inibire l'ossidazione con il seguente ordine: CYP3A4 > CYP2D6. La co-somministrazione di ritonavir e medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A potrebbe portare ad un aumento della concentrazione plasmatica dell'altro medicinale, con potenziale incremento o prolungamento dei suoi effetti terapeutici ed avversi. Per medicinali selezionati (ad esempio, alprazolam), gli effetti inibitori di

ritonavir sul CYP3A4 possono diminuire con il passare del tempo. Ritonavir possiede inoltre un'elevata affinità per la P-glicoproteina e può inibire questo trasportatore. L'effetto inibitorio di ritonavir (usato con o senza altri inibitori della proteasi) sull'attività della glicoproteina P (P-gp) può diminuire nel tempo (per esempio digossina e fexofenadina, vedere la tabella di seguito riportata "Effetti di ritonavir sui medicinali non antiretrovirali"). Ritonavir può indurre la glicuronidazione e l'ossidazione da parte di CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e del CYP2C19 pertanto aumentando la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati da queste vie, e potrebbe determinare una minore esposizione sistemica a tali medicinali, con potenziale interruzione o riduzione del loro effetto terapeutico.

Informazioni importanti sulle interazioni farmacologiche che possono manifestarsi quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico sono contenute anche nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato.

#### Medicinali che influenzano i livelli di ritonavir

I livelli sierici di ritonavir possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparazioni a base di piante medicinali contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Questo effetto è dovuto ad una induzione degli enzimi che metabolizzano il medicinale da parte dell'erba di S. Giovanni. Pertanto preparazioni a base di piante medicinali contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere associate con ritonavir. Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni, deve interromperne l'assunzione e controllare se possibile la carica virale. Interrompendo l'assunzione dell'erba di S. Giovanni, i livelli di ritonavir possono aumentare. Può essere necessario un aggiustamento della dose di ritonavir. L'effetto induttivo può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'erba di S. Giovanni (vedere paragrafo 4.3).

I livelli sierici di ritonavir possono essere influenzati dalla somministrazione concomitante di particolari medicinali (per esempio delavirdina, efavirenz, fenitoina e rifampicina). Queste interazioni sono state riportate nelle tabelle sulle interazioni farmacologiche, a seguire.

#### Medicinali che sono influenzati dall'uso di ritonavir.

L'interazione tra ritonavir e gli inibitori della proteasi, altri agenti antiretrovirali diversi dagli inibitori della proteasi e altri medicinali non antiretrovirali sono elencati nelle tabelle seguenti. Questo elenco non intende essere inclusivo o completo. Devono essere consultati i singoli Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

#### **Interazioni con Altri Medicinali – Ritonavir associato ad Inibitori della Proteasi**

<b>Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)</b>	<b>Dose di NORVIR (mg)</b>	<b>Medicinale Valutato</b>	<b>Area Sotto la Curva (AUC)</b>	<b>Concentrazione plasmatica minima (C<sub>min</sub>)</b>
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir <sup>1</sup>	↑ 64%	↑ 5 volte
Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Gli studi clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di 600 mg di amprenavir due volte al giorno assunto in associazione ad una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di amprenavir.					
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir Atazanavir <sup>2</sup>	↑ 86% ↑ 2 volte	↑11 volte ↑3-7 volte
Ritonavir aumenta i livelli sierici di atazanavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Gli studi clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di una dose pari a 300 mg di atazanavir una volta al giorno assunta insieme ad una dose di ritonavir pari a 100 mg una volta al giorno nei pazienti che hanno utilizzato questo tipo di trattamento. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atazanavir.					

Darunavir	600, singola	100 q12h	Darunavir	↑ 14 volte	
	Ritonavir aumenta i livelli sierici di darunavir come risultato dell'inibizione del CYP3A. Darunavir deve essere somministrato con ritonavir per assicurare il suo effetto terapeutico. Non sono state studiate dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno assunte in associazione a darunavir. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto Caratteristiche del Prodotto di darunavir.				
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑2,4 volte	↑11 volte
	Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir (da fosamprenavir) come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Fosamprenavir deve essere somministrato insieme a ritonavir al fine di assicurarne l'effetto terapeutico. I trial clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di una dose di fosamprenavir pari a 700 mg due volte al giorno assunta in concomitanza ad una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno. Non sono state studiate dosi di Ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno assunte in concomitanza a fosamprenavir. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fosamprenavir.				
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
	400 q12h	400 q12h	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4 volte
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir aumenta i livelli sierici di indinavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati dosaggi adeguati per questa combinazione di medicinali, in relazione all'efficacia e sicurezza. Somministrando dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno si è osservato un beneficio minimo del potenziamento farmacocinetico mediato da ritonavir. Nei casi in cui si co-somministrino ritonavir (100 mg due volte al giorno) e indinavir (800 mg due volte al giorno), occorre prestare molta cautela poiché il rischio di nefrolitiasi potrebbe aumentare.				
Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑20-39%	ND
	750, singola	500 q12h	Nelfinavir	↑ 152%	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir aumenta i livelli sierici di nelfinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati dosaggi adeguati per questa associazione di medicinali, in relazione ad efficacia e sicurezza. Somministrando dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno si è osservato un beneficio minimo del potenziamento farmacocinetico mediato da ritonavir.				
Saquinavir	1000 q12h	100 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 15 volte	↑ 5 volte
			Ritonavir	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 17 volte	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir aumenta i livelli sierici di saquinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Saquinavir deve essere somministrato solo in associazione a ritonavir. Una dose di Ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno assunta insieme a saquinavir 1000 mg due volte al giorno fornisce un'esposizione sistemica a saquinavir per 24 ore simile o superiore alle esposizioni raggiunte somministrando 1200 mg di saquinavir tre volte al giorno senza ritonavir.				
	In uno studio clinico eseguito su volontari sani, effettuato allo scopo di studiare l'interazione della rifampicina 600 mg al giorno e saquinavir 1000 mg con ritonavir 100 mg due volte al giorno, dopo un periodo di 1- 5 giorni di co- somministrazione, è stata osservata tossicità epatocellulare grave, con incremento delle transaminasi fino a 20 volte il limite superiore della norma. A causa del rischio di epatotossicità, saquinavir/ritonavir non devono essere somministrati contemporaneamente con rifampicina.				
	Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di saquinavir.				
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑11 volte	↑29 volte
			Ritonavir	↓ 40%	ND

Ritonavir aumenta i livelli sierici di tipranavir in seguito all'inibizione del CYP3A. Tipranavir deve essere co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio al fine di garantirne l'effetto terapeutico. Non devono essere usate dosi di ritonavir inferiori a 200 mg due volte al giorno insieme a tipranavir poiché potrebbero alterare l'efficacia di tale associazione. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tipranavir.

ND: Non determinato.

1. In base ad un confronto con una dose pari a 1200 mg di amprenavir due volte al giorno somministrato da solo, in uno studio crociato.
2. In base ad un confronto con una dose pari a 400 mg di atazanavir una volta al giorno somministrato da solo, in uno studio crociato.
3. In base ad un confronto con una dose pari 800 mg di indinavir tre volte al giorno somministrato da solo, in uno studio crociato.
4. In base ad un confronto con una dose pari a 600 mg di saquinavir tre volte al giorno somministrato da solo, in uno studio crociato.

#### Interazioni con altri medicinali – Ritonavir con agenti antiretrovirali diversi dagli inibitori della proteasi

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Medicinale Valutato	Area Sotto la Curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C <sub>min</sub> )
Didanosina	200 q12h	600 q12h, 2 ore dopo	Didanosina	↓13%	↔
Poiché si raccomanda di assumere ritonavir insieme ai pasti ed, invece, didanosina deve essere somministrata a stomaco vuoto, l'assunzione di questi due medicinali deve essere effettuata rispettando un intervallo di 2,5 ore. Non è necessario modificarne la posologia.					
Delavirdina	400 q8h	600 q12h	Delavirdina <sup>1</sup>	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
In base al confronto con dati storici, la farmacocinetica di delavirdina non sembra essere influenzata da ritonavir. Nel caso in cui ritonavir venga usato in associazione a delavirdina, si potrebbe prendere in considerazione l'eventualità di una riduzione del dosaggio di ritonavir.					
Efavirenz	600 q24h	500 q12h	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
Nei casi in cui efavirenz viene somministrato in associazione a ritonavir a dosaggio pieno da antiretrovirale, si è osservata una frequenza aumentata di comparsa delle reazioni avverse (ad esempio capogiri, nausea, parestesia) e delle anomalie di laboratorio (incremento degli enzimi epatici).					
Maraviroc	100 q12h	100 q12h	Maraviroc	↑161%	↑28%
Ritonavir aumenta i livelli sierici di maraviroc come risultato dell'inibizione del CYP3A. Maraviroc potrebbe essere somministrato con ritonavir per aumentare l'esposizione a maraviroc. Per ulteriori informazioni in merito, fare a riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di maraviroc.					
Nevirapina	200 q12h	600 q12h	Nevirapina	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
La somministrazione combinata di ritonavir e nevirapina non determina alterazioni clinicamente rilevanti della farmacocinetica di nevirapina nè di ritonavir.					
Raltegravir	400 singola	100 q12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
La co-somministrazione di ritonavir e raltegravir porta ad una riduzione minore dei livelli di raltegravir					
Zidovudina	200 q8h	300 q6h	Zidovudina	↓ 25%	ND
Ritonavir può indurre la glicuronidazione di zidovudina, il che determina una lieve diminuzione dei livelli di zidovudina. Non sembrano necessari aggiustamenti della dose.					

ND: Non determinato

1. In base al confronto con un gruppo parallelo.

**Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati**

<b>Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)</b>	<b>Dose di NORVIR (mg)</b>	<b>Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) del Medicinale Co-somministrato</b>
<b>Antagonisti Alfa<sub>1</sub>-Adrenorecettori</b>				
Alfuzosina	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).			
<b>Derivati dell'Amfetamina</b>				
Amfetamina	È probabile che ritonavir, usato come agente antiretrovirale, inibisca il CYP2D6; come conseguenza è atteso un incremento delle concentrazioni di amfetamina e dei suoi derivati. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate nel caso in cui tali medicinali vengano co-somministrati con ritonavir usato come antiretrovirale (vedere il paragrafo 4.4).			
<b>Analgesici</b>				
Buprenorfina	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliti glucuronidi			↔	↔
Gli incrementi nei livelli plasmatici di buprenorfina e del suo metabolita attivo non hanno indotto modifiche farmacodinamiche clinicamente significative in una popolazione di pazienti tolleranti gli oppiacei. L'aggiustamento della dose di buprenorfina o di ritonavir può pertanto non essere necessario quando i due sono somministrati insieme. Quando ritonavir viene utilizzato in combinazione con un altro inibitore della proteasi e buprenorfina, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per ottenere informazioni specifiche sul dosaggio.				
Petidina, piroxicam, propoxifene	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di petidina, piroxicam, e propoxifene ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere il paragrafo 4.3).			
Fentanil	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4; come conseguenza di tale interazione ci si attendono incrementi delle concentrazioni plasmatiche di fentanil. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse (inclusa la depressione respiratoria) qualora fentanil venga co-somministrato con ritonavir.			
Metadone <sup>1</sup>	5, dose singola	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%
Potrebbe essere necessario somministrare dosi maggiori di metadone se assunto in concomitanza con ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale a causa dell'induzione della glicuronidazione. Deve essere considerato un eventuale aggiustamento della dose in funzione della risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.				
Morfina	I livelli di morfina – se co-somministrata con ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale – potrebbero ridursi come risultato dell'induzione della glicuronidazione.			
<b>Antianginosi</b>				
Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, le concentrazioni di ranolazina dovrebbero aumentare. La concomitante somministrazione di ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).			



**Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati**

<b>Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)</b>	<b>Dose di NORVIR (mg)</b>	<b>Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) del Medicinale Co-somministrato</b>
<b>Antiaritmici</b>				
Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone e chinidina ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).			
Digossina	0,5 dose singola somministrata per endovena	300 q12h, 3giorni	↑ 86%	ND
	0,4 dose orale singola	200 q12h, 13 giorni	↑ 22%	↔
Tale interazione potrebbe essere dovuta alla modifica dell'efflusso di digossina mediato dalla P-glicoproteina da parte di ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale. I livelli elevati di digossina osservati nei pazienti in terapia con ritonavir possono ridursi con il tempo a causa del fenomeno di induzione (vedere paragrafo 4.4).				
<b>Antiasmatico</b>				
Teofillina <sup>1</sup>	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
Potrebbe essere necessaria una dose maggiore di teofillina nel momento in cui venga co-somministrata con ritonavir, a causa dell'induzione del CYP1A2.				
<b>Agenti Antitumorali e Inibitori della Chinasi</b>				
Afatinib	20 mg, dose singola	200 q12h/1h prima	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, dose singola	200 q12h/ co-somministrato	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, dose singola	200 q12h/6h dopo	↑ 11%	↑ 5%
Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa della Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) e dell'inibizione acuta della P-gp da parte di ritonavir. L'entità degli aumenti della AUC e della C <sub>max</sub> dipende dal tempo di somministrazione di ritonavir. È necessario prestare estrema cautela quando afatinib viene somministrato con Norvir (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di afatinib). Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.				
Abemaciclib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.			
La co-somministrazione di abemaciclib e Norvir deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di abemaciclib sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad abemaciclib.				
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 da moderato a forte e questo può portare a una ridotta esposizione di ritonavir e alla potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche possono aumentare in caso di co-somministrazione con ritonavir, con conseguenti potenziali eventi avversi gravi, comprese crisi convulsive.			
L'uso concomitante di ritonavir con apalutamide non è raccomandato.				
Ceritinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. È necessario prestare estrema cautela quando ceritinib viene somministrato con Norvir. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento del dosaggio. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate a ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	Quando co-somministrati con ritonavir le loro concentrazioni plasmatiche possono aumentare, determinando un potenziale incremento dell'incidenza degli eventi avversi.			

**Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati**

<b>Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)</b>	<b>Dose di NORVIR (mg)</b>	<b>Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) del Medicinale Co-somministrato</b>
Encorafenib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare in caso di co-somministrazione con ritonavir che può aumentare il rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La co-somministrazione di encorafenib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e ritonavir deve essere utilizzato, monitorare attentamente i pazienti per garantirne la sicurezza.			
Fostamatinib	La co-somministrazione di fostamatinib con ritonavir può aumentare l'esposizione al metabolita di fostamatinib R406, causando eventi avversi dose-correlati quali epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fostamatinib per le raccomandazioni sulla riduzione della dose nel caso in cui si verificano tali eventi.			
Ibrutinib	Le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, determinando un aumento del rischio di tossicità incluso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e ritonavir deve essere utilizzato, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per il rischio di tossicità.			
Neratinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.  L'uso concomitante di neratinib con Norvir è controindicato a causa di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).			
Venetoclax	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, determinando un aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di aumento della dose (vedere paragrafo 4.3 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax).  Per i pazienti che hanno completato la fase di aumento della dose e che sono ad una dose giornaliera stazionaria di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax di almeno il 75% quando co-somministrato con forti inibitori di CYP3A (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax per istruzioni sul dosaggio).			
<b>Anticoagulanti</b>				
Rivaroxaban	10, dose singola	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
L'inibizione del CYP3A e della P-gp porta all'aumento dei livelli plasmatici e degli effetti farmacodinamici del rivaroxaban che può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza, l'utilizzo di ritonavir non è raccomandato nei pazienti che assumono rivaroxaban.				
Vorapaxar	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir. La co-somministrazione di vorapaxar con Norvir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di vorapaxar).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, dose singola	400 q12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
L'induzione del CYP1A2 e del CYP2C9 determina una diminuzione dei livelli di R-warfarin mentre l'effetto farmacocinetico osservato sull'S-warfarin risulta meno marcato quando somministrato in concomitanza al ritonavir. La diminuzione dei livelli dell'R-warfarin potrebbe determinare una riduzione degli effetti anticoagulanti. Di conseguenza, in caso di co-somministrazione di warfarin e ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, si raccomanda di tenere sotto controllo i parametri della coagulazione.				

### Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
<b>Anticonvulsivanti</b>				
Carbamazepina	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4, come risultato di questa inibizione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse nel caso in cui la carbamazepina venga co-somministrata con ritonavir.			
Divalproex, lamotrigina, fenitoina	Ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, induce l'ossidazione da parte del CYP2C9 e la glicuronidazione, come risultato di questa interazione è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti. Si raccomanda di effettuare un monitoraggio attento dei livelli sierici o degli effetti terapeutici di questi medicinali qualora siano co-somministrati con ritonavir. Fenitoina può ridurre i livelli sierici di ritonavir.			
<b>Antidepressivi</b>				
Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina	Ritonavir usato come agente antiretrovirale probabilmente inibisce il CYP2D6; come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici ed avversi di questi medicinali qualora vengano co-somministrati con ritonavir usato come agente antiretrovirale (vedere paragrafo 4.4).			
Desipramina	100 dose orale singola	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
	L'AUC e la C <sub>max</sub> del 2-idrossimetabolita sono risultate diminuite del 15 e del 67%, rispettivamente. Si raccomanda di effettuare una riduzione del dosaggio di desipramina qualora venga somministrata in associazione a ritonavir usato come agente antiretrovirale.			
Trazodone	50, dose singola	200 q12h	↑ 2,4volte	↑ 34%
	Quando trazodone è stato somministrato insieme a ritonavir usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, è stato osservato un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse correlate a trazodone. Qualora trazodone venga somministrato in concomitanza con ritonavir, l'associazione di questi due medicinali deve essere utilizzata con cautela, iniziando a somministrare trazodone al dosaggio più basso, monitorandone la risposta clinica e la tollerabilità.			
<b>Trattamenti anti-gotta</b>				
Colchicina	Si prevede un aumento delle concentrazioni di colchicina quando co-somministrata con ritonavir. Sono state riportate reazioni da interazione farmacologica potenzialmente fatali e ad esito fatale in pazienti in trattamento con colchicina e ritonavir (inibizione di CYP3A4 e P-gp) in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di colchicina.			
<b>Antistaminici</b>				
Astemizolo, terfenadina	È probabile che la co-somministrazione con Ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).			
Fexofenadina	Ritonavir – usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico - può modificare l'efflusso di fexofenadina mediato dalla P-glicoproteina determinando un aumento delle concentrazioni di fexofenadina. L'incremento dei livelli di fexofenadina si può attenuare nel tempo grazie al fenomeno dell'induzione.			
Loratadina	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di loratadina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse qualora loratadina venga co-somministrata con ritonavir.			

**Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati**

<b>Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)</b>	<b>Dose di NORVIR (mg)</b>	<b>Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) del Medicinale Co-somministrato</b>
<b>Antinfettivi</b>				
Acido fusidico	È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche sia di acido fusidico sia di ritonavir. Pertanto è <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).			
Rifabutina <sup>1</sup>	150 al giorno	500 q12h,	↑ 4 volte	↑ 2,5 volte
Metabolita attivo 25- <i>O</i> -desacetil rifabutina			↑ 38 volte	↑ 16 volte
Rifampicina	A causa del marcato aumento dell'AUC della rifabutina, l'uso concomitante di rifabutina e ritonavir utilizzato come agente antiretrovirale è <b>controindicato</b> (vedere paragrafo 4.3). Nel caso di co-somministrazione con inibitori della proteasi selezionati associato a ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio della rifabutina a 150 mg tre volte la settimana. E' necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per le raccomandazioni specifiche. Si devono inoltre tenere in considerazione le linee guida ufficiali per il trattamento della tubercolosi nei pazienti HIV-positivi.			
Voriconazolo	200 q12h 200 q12h	400 q12h 100 q12h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
Atovaquone	L'uso concomitante di ritonavir, come agente antiretrovirale, e voriconazolo è <b>controindicato</b> a causa della riduzione delle concentrazioni di voriconazolo (vedere 4.3). La co-somministrazione di voriconazolo e ritonavir come potenziatore farmacocinetico deve essere evitata, a meno che una valutazione del rischio/beneficio nei riguardi del paziente non giustifichi l'impiego del voriconazolo.			
Bedaquilina	Ritonavir, usato come antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, induce la glicuronidazione, come risultato di questa interazione è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici di atovaquone nel caso in cui venga co-somministrato con ritonavir.			
Claritromicina	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolita attivo 14-OH claritromicina			↓ 100%	↓ 99%

### Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
			<p>Vista l'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non sono necessarie riduzioni della dose di questo medicinale nei pazienti con funzionalità renale normale. Non devono essere somministrate dosi di claritromicina superiori ad 1 g al giorno in concomitanza a ritonavir, sia come agente antiretrovirale che come potenziatore farmacocinetico. Nei pazienti affetti da insufficienza renale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di claritromicina: nei pazienti che presentano una clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min, la dose deve essere ridotta del 50%, nei pazienti che presentano una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, la dose deve essere ridotta del 75%.</p>	
Delamanid			<p>Non sono disponibili studi di interazione con il solo ritonavir. In uno studio di interazione del farmaco su volontari sani di delamanid 100 mg due volte al giorno e lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno per 14 giorni, l'esposizione del metabolita di delamanid, DM-6705, era aumentata del 30%. A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc associato a DM-6705, se la co-somministrazione di delamanid con ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di delamanid).</p>	
Eritromicina, itraconazolo			<p>Ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, inibisce il CYP3A4 e come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di eritromicina e di itraconazolo. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate qualora eritromicina o itraconazolo vengano co-somministrati con ritonavir.</p>	
Chetoconazolo	200 al giorno	500 q12h	↑ 3,4 volte	↑ 55%
			<p>Ritonavir inibisce il metabolismo di chetoconazolo mediato dal CYP3A. A causa dell'aumentata incidenza delle reazioni avverse a livello gastrointestinale ed epatico, si deve considerare la necessità di ridurre il dosaggio di chetoconazolo quando questo medicinale è co-somministrato con ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico.</p>	
Sulfametossazolo/Trimetoprim <sup>2</sup>	800/160, dose singola	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
			<p>Non è necessario un aggiustamento della dose di sulfametossazolo/trimetoprim in corso di concomitante terapia con ritonavir.</p>	
<b>Antipsicotici/Neurolettici</b>				
Clozapina, pimozide			<p>È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina o pimozide. Pertanto è <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).</p>	
Aloperidolo, risperidone, tioridazina			<p>Ritonavir, usato come agente antiretrovirale, inibisce probabilmente il CYP2D6; come risultato di tale interazione è atteso un incremento delle concentrazioni di aloperidolo, risperidone e tioridazina. Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate nel caso in cui tali medicinali vengano co-somministrati con ritonavir usato come agente antiretrovirale.</p>	
Lurasidone			<p>A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, le concentrazioni di lurasidone dovrebbero aumentare. La concomitante somministrazione di lurasidone è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>	
Quetiapina			<p>A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, è previsto un aumento delle concentrazioni di quetiapina. La somministrazione concomitante di Norvir e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina (vedere paragrafo 4.3).</p>	

**Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati**

<b>Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)</b>	<b>Dose di NORVIR (mg)</b>	<b>Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) del Medicinale Co-somministrato</b>
<b>Agonisti-β2 (lunga durata d'azione)</b>				
Salmeterolo	Ritonavir inibisce CYP3A4 e come risultato è previsto un aumento marcato delle concentrazioni plasmatiche di salmeterolo. Pertanto non ne è raccomandato un uso concomitante.			
<b>Calcio-antagonisti</b>				
Amlodipina, diltiazem, nifedipina	Ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4; come risultato di tale interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei calcio antagonisti. Si raccomanda pertanto un attento controllo degli effetti terapeutici ed avversi in caso di co-somministrazione di questi medicinali e ritonavir.			
<b>Antagonisti dell'endotelina</b>				
Bosentan	La co-somministrazione di bosentan e ritonavir può aumentare la C <sub>max</sub> di bosentan allo stato stazionario e l'AUC.			
Riociguat	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. La co-somministrazione di riociguat con Norvir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di riociguat).			
<b>Derivati della Segale Cornuta o Ergotina</b>				
Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	La co-somministrazione di ritonavir probabilmente determina un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati della segale cornuta. E' pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).			
<b>Agenti della motilità gastrointestinale</b>				
Cisapride	La co-somministrazione di ritonavir probabilmente determina un incremento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. E' pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).			
<b>Antivirali ad azione diretta contro HCV</b>				
Glecaprevir/pibrentasvir	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B da parte di ritonavir.  La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e Norvir non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di innalzamenti delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.			
<b>HCV Inibitori della Proteasi</b>				
Simeprevir	200 una volta al giorno	100 q12h	↑ 7,2 volte	↑ 4,7 volte
Ritonavir aumenta le concentrazioni plasmatiche di simeprevir come risultato dell'inibizione del CYP3A4. Non è raccomandata la co-somministrazione di ritonavir con simeprevir.				

### Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
<b>Inibitori della HMG Co-A - Reduttasi</b>				
Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina	<p>E' atteso un aumento marcato delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori della HMG-CoA- reduttasi che hanno un metabolismo dipendente in larga misura dal CYP3A, quali la lovastatina e la simvastatina, quando co-somministrati con ritonavir, usato sia come agente antiretrovirale sia come potenziatore farmacocinetico. Poiché gli aumenti delle concentrazioni di lovastatina e simvastatina possono esporre i pazienti ad un rischio maggiore di insorgenza di miopatie, compresa la rabdomiolisi, l'associazione di questi medicinali e ritonavir è <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3). Il metabolismo dell'atorvastatina dipende in misura minore dal CYP3A. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, in caso di co-somministrazione con ritonavir è stato osservato un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma potrebbe essere causato da una inibizione delle proteine di trasporto.</p> <p>Qualora atorvastatina o rosuvastatina vengano utilizzate insieme a ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, l'atorvastatina o la rosuvastatina devono essere somministrate al dosaggio più basso possibile. Il metabolismo della pravastatina e della fluvastatina non dipende dal CYP3A, per cui si presume che non si manifestino interazioni tra questi medicinali ed il ritonavir. Nei casi in cui sia necessario effettuare una terapia con un inibitore della HMG-CoA- reduttasi, si raccomanda di utilizzare pravastatina o fluvastatina.</p>			
<b>Contraccettivi ormonali</b>				
Etinil-estradiolo	50 microgrammi dose singola	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
Poiché ritonavir determina una riduzione delle concentrazioni di etinil-estradiolo, nel caso in cui si utilizzi ritonavir come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico è necessario ricorrere ad anticoncezionali di barriera od altri metodi contraccettivi non ormonali. È probabile che ritonavir alteri il profilo emorragico uterino e riduca l'efficacia dei contraccettivi contenenti estradiolo (vedere paragrafo 4.4).				
<b>Immunosoppressori</b>				
Ciclosporina, tacrolimus, everolimus	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4. Di conseguenza, si presume possa aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate nel caso in cui tali medicinali vengano co-somministrati con ritonavir.			
<b>Farmaci che modificano il profilo lipidico</b>				
Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano la concentrazione di lomitapide, causando un forte aumento dell'esposizione pari a circa 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A da provocata da ritonavir, ci si aspetta che le concentrazioni di lomitapide aumentino. L'uso concomitante di Norvir con lomitapide è controindicato (vedere le informazioni prescrittive per lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).			
<b>Inibitori della fosfodiesterasi (PDE 5)</b>				
Avanafil	50 singola dose	600 q12h	↑ 13 volte	↑ 2,4 volte
L'uso concomitante di avanafil con ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3)				
Sildenafil	100, dose singola	500 q12h	↑ 11 volte	↑ 4 volte
La co-somministrazione di sildenafil per il trattamento della disfunzione erettile e ritonavir – come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico – deve essere usata con cautela e comunque in nessun caso le dosi di sildenafil devono superare 25 mg in 48 ore (vedere anche il paragrafo 4.4). La co-somministrazione di sildenafil e ritonavir è <b>controindicata</b> nei pazienti che presentano ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.3).				
Tadalafil	20, dose singola	200 q12h	↑ 124%	↔

**Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati**

<b>Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)</b>	<b>Dose di NORVIR (mg)</b>	<b>Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) del Medicinale Co-somministrato</b>
Vardenafil	5, dose singola	600 q12h	↑ 49 volte	↑ 13 volte
La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile e ritonavir-come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico - deve avvenire con la massima cautela a dosi ridotte non superiori a 10 mg ogni 72 ore, con attento monitoraggio delle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). Quando tadalafil è co-somministrato con ritonavir in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tadalafil L'uso concomitante di vardenafil con ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3)				
<b>Sedativi/ipnotici</b>				
Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam somministrato per via orale e parenterale	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3). Midazolam viene ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La co-somministrazione di midazolam e Norvir potrebbe causare un forte aumento della concentrazione di questa benzodiazepina. Non sono stati svolti studi di interazione farmacologica sulla co-somministrazione di Norvir e benzodiazepine. In base ai dati ottenuti con gli altri inibitori del CYP3A4, si presume che le concentrazioni plasmatiche di midazolam risultino significativamente elevate quando midazolam viene somministrato per via orale. Di conseguenza, Norvir non deve essere co-somministrato con midazolam assunto per via orale (vedere il paragrafo 4.3), mentre si deve usare la massima cautela in caso di co-somministrazione di Norvir e midazolam qualora quest'ultimo venga assunto per via parenterale. I dati derivanti dalla co-somministrazione con midazolam somministrato per via parenterale e di altri inibitori della proteasi suggeriscono che i livelli plasmatici di midazolam possano aumentare di ben 3 - 4 volte. Nel caso in cui Norvir venga co-somministrato con midazolam per via parenterale, tale somministrazione deve avvenire in un reparto di terapia intensiva (Intensive Care Unit, ICU) o in ambienti simili in grado di assicurare un attento monitoraggio ed un'adeguata gestione clinica in caso di depressione respiratoria e/o di sedazione prolungata. Deve essere considerato un aggiustamento della dose di midazolam, soprattutto in caso di somministrazione di più di una dose di midazolam.			
Triazolam	0,125 dose singola	200, 4 dosi	↑ >20 volte	↑ 87%
È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di triazolam ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).				
Petidina	50 dose orale singola	500 q12h	↓ 62%	↓ 59%
metabolita Norpetidina			↑ 47%	↑ 87%
L'uso di petidina e ritonavir è <b>controindicato</b> a causa dell'aumento delle concentrazioni del suo metabolita, lanorpetidina, che esplica sia un'azione analgesica sia una funzione stimolante del SNC. Concentrazioni elevate di norpetidina possono aumentare il rischio di insorgenza degli effetti avversi a carico del SNC (ad esempio, crisi convulsive ), vedere il paragrafo 4.3.				
Alprazolam	1, dose singola	200 q12h, 2 giorni 500 q12h, 10 giorni	↑ 2,5 volte  ↓ 12%	↔  ↓ 16%
Il metabolismo di alprazolam è stato inibito dopo l'introduzione di ritonavir. Dopo impiego di ritonavir per 10 giorni, non si è osservato alcun effetto inibitore da parte di ritonavir. Pertanto è necessaria particolare cautela durante i primi giorni di co-somministrazione di alprazolam e ritonavir – come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico – prima che abbia il tempo di svilupparsi il meccanismo di induzione di alprazolam.				



### Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
Buspirone	Ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; di conseguenza, è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di buspirone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse nel caso in cui buspirone venga co-somministrato con ritonavir.			
<b>Medicinali ipnoinduttori</b>				
Zolpidem	5	200, 4 dosi	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem e ritonavir possono essere co-somministrati monitorandone attentamente gli eccessivi effetti sedativi.				
<b>Prodotti per smettere di fumare</b>				
Bupropione	150	100 q12h	↓22%	↓21%
	150	600 q12h	↓66%	↓62%
Bupropione è metabolizzato principalmente dal CYP2B6. E' attesa una diminuzione delle concentrazioni di bupropione quando co-somministrato con dosi ripetute di ritonavir. Si pensa che questi effetti siano dovuti all'induzione del metabolismo del bupropione. Comunque, poichè ritonavir ha anche dimostrato <i>in vitro</i> di inibire il CYP2B6, la dose raccomandata di bupropione non deve essere superata. Diversamente da quanto osservato in caso di somministrazione di ritonavir a lungo termine, non ci sono state interazioni significative con il bupropione nella somministrazione a breve termine di basse dosi di ritonavir (200 mg due volte al dì per 2 giorni), questa osservazione suggerisce che la riduzione delle concentrazioni di bupropione possa verificarsi diversi giorni dopo l'inizio della co-somministrazione di ritonavir.				
<b>Steroidi</b>				
Fluticasone propionato, budesonide, triamcinolone per via inalatoria, iniettabile o intranasale				
Nei pazienti sottoposti a terapia a base di ritonavir co-somministrato con fluticasone propionato inalato o nebulizzato sotto forma di spray nasale, è stata segnalata la comparsa di effetti sistemici da corticosteroidi tra cui la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (è stato notato che i livelli plasmatici di cortisolo hanno subito, nel corso dello studio effettuato, una diminuzione dell'86%); potrebbero verificarsi effetti simili anche nel caso in cui si usino altri corticosteroidi metabolizzati dal CYP3A, come ad esempio, budesonide e triamcinolone. Di conseguenza, non è raccomandata la co-somministrazione di ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, e di questi glicocorticoidi a meno che i potenziali benefici derivanti dalla terapia combinata non risultino superiori al rischio di insorgenza degli effetti sistemici provocati dai corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare la possibilità di una riduzione della dose del glicocorticoide usato e, al tempo stesso, occorre monitorarne attentamente gli effetti locali e sistemici. In alternativa, si potrebbe passare all'uso di un altro glicocorticoide che non sia substrato per il CYP3A4 (come ad esempio, il beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione della terapia a base di glicocorticoidi, potrebbe essere necessario effettuare la progressiva riduzione di dosaggio per un periodo più prolungato.				
Desametasone	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; di conseguenza, è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche del desametasone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse qualora tale medicinale venga co-somministrato con ritonavir.			

### Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
Prednisolone	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse in caso di cosomministrazione di prednisolone e ritonavir. L'AUC del metabolita prednisolone è aumentata del 37 e del 28%, rispettivamente dopo 4 e 14 giorni con ritonavir.				

### Terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo

Levotiroxina	Sono stati segnalati casi post-marketing indicativi di una potenziale interazione tra medicinali contenenti ritonavir e levotiroxina. Si deve monitorare l'ormone tireostimolante (TSH) in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di ritonavir.			
--------------	--	--	--	--

ND: Non determinato

1. In base ad un confronto con un gruppo parallelo
2. Sulfametossazolo è stato somministrato contemporaneamente a trimetoprim.

Sono stati segnalati eventi cardiaci e neurologici in caso di co-somministrazione di ritonavir e disopiramide, mexiletina o nefazodone. Non si può escludere la possibilità che si tratti di interazioni farmacologiche.

Oltre alle interazioni elencate qui sopra, poichè ritonavir si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, deve essere considerata la possibilità di un aumento degli effetti terapeutici e tossici dovuti allo spostamento del legame proteico di altri medicinali assunti in concomitanza a ritonavir.

### Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

Informazioni importanti sulle interazioni farmacologiche che si possono verificare con ritonavir impiegato come potenziatore farmacocinetico sono contenute anche nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato.

#### *Inibitori di pompa protonica ed antagonisti del recettore istaminergico H<sub>2</sub>*

Gli inibitori di pompa protonica e gli antagonisti del recettore H<sub>2</sub> (ad es. omeprazolo o ranitidina) potrebbero diminuire le concentrazioni di inibitori della proteasi co-somministrati. Per le specifiche informazioni riguardanti l'impatto degli antiacidi co-somministrati, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto dello specifico inibitore della proteasi co-somministrato. Sulla base dei risultati di interazione con inibitori della proteasi potenziati con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), è emerso che la co-somministrazione di omeprazolo o ranitidina non modifica in maniera significativa l'efficacia di ritonavir in quanto potenziatore farmacocinetico, nonostante una lieve modifica della sua esposizione (circa 6-18%).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Un grande numero di donne in gravidanza (6100 nati vivi) è stato esposto a ritonavir nel corso della gravidanza; tra queste, 2800 nati vivi sono stati esposti a ritonavir nel corso del primo trimestre. Questi dati si riferiscono in larga misura ad esposizioni in cui ritonavir è stato utilizzato in terapia combinata e non a dosi terapeutiche ma a dosi più basse da potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della proteasi. Questi dati indicano che non si è verificato un aumento del tasso di difetti alla nascita rispetto ai tassi di difetti alla nascita osservati nei sistemi di controllo di popolazione. I dati sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Norvir può essere utilizzato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

Ritonavir interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Di conseguenza, nel corso del trattamento, si deve ricorrere ad un metodo di contraccezione alternativo, efficace e sicuro.

### Allattamento

Un numero limitato di dati indica che ritonavir è presente nel latte materno.

Non ci sono informazioni sugli effetti di ritonavir nei bambini allattati al seno o sugli effetti del farmaco sulla produzione del latte. A causa della possibilità di: (1) trasmissione di HIV (in bambini HIV-negativi), (2) sviluppo di resistenza virale (in bambini HIV-positivi) e (3) gravi reazioni avverse nei bambini allattati al seno, le donne infette da HIV non devono allattare al seno per alcun motivo se stanno assumendo Norvir.

### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto che ritonavir ha sulla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di ritonavir sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Il capogiro è un effetto indesiderato noto di questo medicinale che deve essere tenuto in considerazione durante la guida o l'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

#### *Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico*

Le reazioni avverse associate all'impiego di ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico dipendono dall'inibitore della proteasi specifico co-somministrato. Per informazioni sulle reazioni avverse fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico inibitore della proteasi co-somministrato.

#### *Ritonavir usato come agente antiretrovirale*

#### Reazioni avverse dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing nei pazienti adulti

Le reazioni avverse più frequentemente riportate tra i pazienti trattati con ritonavir da solo o in combinazione con altri medicinali antiretrovirali sono state quelle gastrointestinali (tra cui diarrea, nausea, vomito, dolore addominale (superiore e inferiore), disturbi neurologici (compresa parestesia e parestesia orale) ed affaticamento/astenia.

## Elenco tabulato delle reazioni avverse

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse di intensità variabile da moderata a severa, aventi una possibile o probabile relazione con ritonavir. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli eventi riportati aventi una frequenza non nota sono stati identificati mediante la sorveglianza post-marketing.

<b>Reazioni avverse osservate nel corso di studi clinici e post- marketing in pazienti adulti</b>		
<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Riduzione della conta dei globuli bianchi, riduzione dell'emoglobina, riduzione dei neutrofili, incremento degli eosinofili, trombocitopenia
	Non comune	Incremento dei neutrofili
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità inclusa orticaria ed edema del volto
	Raro	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, gotta, edema ed edema periferico, disidratazione (solitamente associata a sintomi gastrointestinali)
	Non comune	Diabete mellito
	Raro	Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disgeusia, parestesia orale e periferica, cefalea, capogiro, neuropatia periferica
	Comune	Insonnia, ansia, confusione, disturbo dell'attenzione, sincope, crisi convulsive
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
Patologie cardiache	Non comune	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, ipotensione inclusa ipotensione ortostatica, sensazione di freddo alle estremità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Faringite, dolore orofaringeo, tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale (superiore ed inferiore), nausea, diarrea (anche grave con squilibrio elettrolitico), vomito, dispepsia
	Comune	Anoressia, flatulenza, ulcere orali, emorragia gastrointestinale, malattia da reflusso gastroesofageo, pancreatite
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite (incluso aumento di AST, ALT, GGT), aumento della bilirubinemia (incluso ittero)
Patologie della cute e del tessuto	Molto comune	Prurito, eruzione cutanea (incluso

<b>Reazioni avverse osservate nel corso di studi clinici e post- marketing in pazienti adulti</b>		
<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
sottocutaneo	Comune	eritematosa e maculo-papulare) Acne
	Raro	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica (TEN)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia e dolore dorsale
	Comune	Miosite, rabdomiolisi, mialgia, miopatia/aumento della creatin-fosfochinasi
Patologie renali e urinarie	Comune	Aumento della minzione, danno renale (ad es. oliguria, creatinina elevata)
	Non comune	Insufficienza renale acuta
	Non nota	Nefrolitiasi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza inclusa astenia, rossore, sensazione di calore
	Comune	Febbre, calo ponderale
Esami diagnostici	Comune	Incremento delle amilasi, riduzione della tiroxina libera e totale
	Non comune	Iperglicemia, ipermagnesemia, incremento della fosfatasi alcalina

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Incrementi nelle transaminasi epatiche fino a 5 volte il limite superiore della norma, epatite clinicamente manifesta ed ittero sono stati riscontrati in pazienti in trattamento con ritonavir da solo o in associazione con altri antiretrovirali.

#### Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in terapia con ritonavir hanno manifestato pancreatite, compresi coloro che hanno sviluppato ipertrigliceridemia, in alcuni casi con esito fatale. Pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato possono essere a rischio di ipertrigliceridemia e pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo a CART. La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza di Norvir nei bambini dai 2 anni di età è simile a quello visto negli adulti

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

L'esperienza di sovradosaggio acuto di ritonavir nell'uomo è limitata. Un paziente arruolato in una sperimentazione clinica ha assunto 1500 mg di ritonavir/die per due giorni ed ha riportato parestesia, risolta dopo la diminuzione della dose. È stato segnalato un caso di insufficienza renale con eosinofilia.

I segni di tossicità osservati negli animali (topi e ratti) comprendono ridotta attività, atassia, dispnea e tremori.

### Gestione

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da ritonavir. Il trattamento deve consistere in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. A causa delle caratteristiche di solubilità e della possibilità di eliminazione attraverso l'intestino, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con lavanda gastrica e con somministrazione di carbone vegetale attivo. Poiché ritonavir è ampiamente metabolizzato dal fegato ed è fortemente legato alle proteine plasmatiche, e' improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del medicinale.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica antivirali per uso sistemico, inibitori delle proteasi, codice ATC: J05AE03

### Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

Il potenziamento farmacocinetico realizzato da ritonavir si basa sull'attività esercitata da questo medicinale quale potente inibitore del metabolismo mediato dal CYP3A. L'entità del potenziamento è correlata al ciclo metabolico dell'inibitore della proteasi co-somministrato e all'impatto che l'inibitore della proteasi co-somministrato ha sul metabolismo di ritonavir. L'inibizione massima del metabolismo dell'inibitore della proteasi co-somministrato viene generalmente raggiunta somministrando ritonavir a dosi comprese tra 100 mg al giorno e 200 mg due volte al giorno e dipende dall'inibitore della proteasi co-somministrato. Per ulteriori informazioni sull'effetto di ritonavir sul metabolismo dell'inibitore della proteasi co-somministrato, vedere il paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico inibitore della proteasi utilizzato.

### Ritonavir usato come agente antiretrovirale

Ritonavir è un inibitore peptidomimetico delle aspartil proteasi di HIV-1 e HIV-2, attivo per via orale. L'inibizione della proteasi di HIV rende l'enzima incapace di trasformare il precursore poliproteico gag-pol, con conseguente produzione di particelle di HIV di morfologia immatura, incapaci di iniziare nuovi cicli di infezione. Ritonavir ha un'affinità selettiva per la proteasi di HIV ed ha una bassa attività inibente nei confronti delle aspartil proteasi dell'uomo.

Ritonavir è stato il primo inibitore della proteasi (approvato nel 1996) per il quale è stata dimostrata l'efficacia in uno studio con endpoint clinici. Tuttavia, grazie alle sue caratteristiche proprietà di inibizione metabolica, l'impiego prevalente di ritonavir nella pratica clinica è quello di potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della proteasi (vedere paragrafo 4.2).

### Effetti sull'Elettrocardiogramma

L'intervallo QTcF è stato valutato in uno studio randomizzato controllato verso placebo e farmaco attivo (moxifloxacin 400 mg una volta al giorno) e crossover, condotto su 45 soggetti sani adulti, nel corso del quale sono state eseguite 10 misurazioni nell'arco delle 12 ore nel Giorno 3. La differenza media massima (margine superiore di confidenza al 95%) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo per il ritonavir 400 mg due volte al giorno è risultata pari a 5,5 (7,6). Nel Giorno 3 l'esposizione di ritonavir è risultata approssimativamente 1,5 volte più elevata di quella osservata allo stato stazionario con 600 mg due volte al dì. Nessun soggetto ha presentato un aumento del QTcF  $\geq$  60 msec rispetto al basale o un intervallo QTcF superiore alla soglia, potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico, di 500 msec.

Nel Giorno 3 dello stesso studio è stato osservato un modesto prolungamento dell'intervallo PR nei soggetti che assumevano ritonavir. Le variazioni medie rispetto al basale nell'intervallo PR erano comprese tra 11,0 e 24,0 msec nell'intervallo di 12 h post-dose. La misurazione massima dell'intervallo PR è stata di 252 msec e non sono stati osservati blocchi cardiaci di secondo o terzo grado (vedere paragrafo 4.4).

### Resistenza

Sono stati selezionati ceppi di HIV-1 resistenti a ritonavir *in vitro* e sono stati isolati a partire dai pazienti trattati con dosi terapeutiche di ritonavir.

La riduzione dell'attività antiretrovirale di ritonavir è principalmente associata alle mutazioni della proteasi V82A/F/T/S e I84V. Anche l'accumulo di altre mutazioni nel gene della proteasi (comprese quelle in posizione 20, 33, 36, 46, 54, 71, e 90) può contribuire alla resistenza a ritonavir. In genere, con l'accumularsi delle mutazioni associate a resistenza al ritonavir, si può verificare una riduzione della sensibilità agli altri inibitori della proteasi per il fenomeno della resistenza crociata. Per avere informazioni specifiche sulle mutazioni del gene della proteasi associate a ridotta risposta a questi medicinali si consultino il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli altri inibitori della proteasi e gli aggiornamenti continui della letteratura sull'argomento.

### Dati clinici farmacodinamici

Gli effetti di ritonavir (sommministrato in monoterapia o in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui marker biologici di patologia, quali la conta dei CD4 e la carica virale, sono stati valutati in vari studi condotti su pazienti con infezione da HIV-1. Gli studi più importanti sono elencati di seguito.

#### *Uso in Adulti*

In uno studio clinico controllato, concluso nel 1996, ove la terapia con ritonavir è stata aggiunta alla terapia antiretrovirale di base in pazienti con infezione da HIV-1, ampiamente trattati in precedenza con analoghi nucleosidici e con conta dei CD4 basale  $\leq$  100 cellule/ $\mu$ l, è stata dimostrata una riduzione della mortalità e della incidenza di eventi clinici che definiscono l'AIDS. Dopo 16 settimane di terapia, la variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base è stata di  $-0,79 \log_{10}$  (diminuzione media massima:  $1,29 \log_{10}$ ) nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a  $-0,01 \log_{10}$  nel gruppo di controllo. Gli analoghi nucleosidici più frequentemente utilizzati in questo studio sono stati zidovudina, stavudina, didanosina e zalcitabina.

In uno studio clinico concluso nel 1996, che ha reclutato pazienti con infezione da HIV-1 in stadio meno avanzato (valori di CD4 compresi tra 200 e 500 cellule/ $\mu$ l), e che non avevano ricevuto precedente terapia antiretrovirale, il ritonavir utilizzato in monoterapia o in associazione con zidovudina ha ridotto la carica virale plasmatica ed ha determinato un aumento della conta dei CD4. La variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base, in 48 settimane di trattamento, è stata di  $-0,88 \log_{10}$  nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a  $-0,66 \log_{10}$  nel gruppo trattato con ritonavir+zidovudina e  $-0,42 \log_{10}$  nel gruppo trattato con sola zidovudina.

Il prosieguo della terapia con ritonavir deve essere valutato sulla base della carica virale a causa del possibile rischio di insorgenza di resistenza virale, come descritto al paragrafo 4.1.

### *Uso pediatrico*

In uno studio in aperto conclusosi nel 1998, su bambini infetti da HIV, in condizioni cliniche stabili, dopo 48 settimane di trattamento, c'è stata una differenza significativa ( $p = 0,03$ ) nei livelli di RNA rilevabili a favore di un regime triplo (ritonavir, zidovudina e lamivudina).

In uno studio completato nel 2003, 50 bambini infetti da HIV-1, di età compresa tra 4 settimane e 2 anni, che non erano mai stati precedentemente trattati con inibitori della proteasi e con lamivudina, hanno assunto ritonavir a dosaggio pari a 350 o a 450 mg/m<sup>2</sup> ogni 12 ore, somministrato in associazione a 160 mg/m<sup>2</sup> di zidovudina ogni 8 ore ed a 4 mg/kg di lamivudina ogni 12 ore. All'analisi intent-to-treat, il 72% e 36% dei soggetti hanno raggiunto rispettivamente valori di RNA di HIV-1  $\leq 400$  copie/ml alla 16<sup>a</sup> settimana ed alla 104<sup>a</sup> settimana. La risposta è risultata simile per entrambi i regimi di dosaggio e per le diverse classi di età.

In uno studio completato nel 2000, 76 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 12 anni, infetti da HIV-1 che non erano stati precedentemente trattati con inibitore della proteasi nè con lamivudina e/o stavudina hanno assunto ritonavir a dosaggio pari a 350 o 450 mg/m<sup>2</sup> ogni 12 ore somministrato in associazione a lamivudina e stavudina. All'analisi intent-to-treat il 50% e il 57% dei soggetti nei gruppi di dosaggio di 350 e 450 mg/m<sup>2</sup> rispettivamente, ha raggiunto valori di RNA di HIV-1  $\leq 400$  copie/ml alla 48<sup>a</sup> settimana.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Poichè non esiste una formulazione parenterale di ritonavir, non è stata determinata l'entità di assorbimento e la biodisponibilità del farmaco. La farmacocinetica di ritonavir durante regimi a dosaggio multiplo è stata studiata in volontari adulti infetti da HIV non a digiuno. Dopo somministrazioni multiple, l'accumulo di ritonavir è risultato lievemente inferiore rispetto ai valori previsti dagli studi con dosi singole, a causa di un aumento dose-dipendente e correlato al tempo della clearance apparente (Cl/F).

Le concentrazioni di valle di ritonavir diminuiscono nel tempo, probabilmente a causa dell'induzione enzimatica, ma si è osservata una stabilizzazione entro la fine della seconda settimana. Il tempo necessario per raggiungere la concentrazione di picco ( $T_{max}$ ) è rimasto costante, con valori di circa 4 ore con incremento della dose. La clearance renale è risultata in media inferiore a 0,1 l/ora e si è dimostrata relativamente costante con tutto il range di dosaggi studiati.

I parametri farmacocinetici osservati con diversi schemi di dosaggio studiati somministrando solo ritonavir sono riportati nella tabella sotto.



<b>Regime Posologico di Ritonavir</b>										
	100 mg	una	100 mg	due	200 mg	una	200 mg	due	600 mg	due
	volta	al	volte	al	volta	al	volte	al	volte	al
	giorno		giorno <sup>1</sup>		giorno		giorno		giorno	
C <sub>max</sub> (μ g/ml)	0,84 ± 0,39		0,89		3,4 ± 1,3		4,5 ± 1,3		11,2 ± 3,6	
C <sub>min</sub> (μ g/ml)	0,08 ± 0,04		0,22		0,16 ± 0,10		0,6 ± 0,2		3,7 ± 2,6	
AUC <sub>12 o 24</sub> (μ g•h/ml)	6,6 ± 2,4		6,2		20,0 ± 5,6		21,92 ± 6,48		77,5 ± 31,5	
t <sub>1/2</sub> (h)	~5		~5		~4		~8		~3 to 5	
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6		16,1		10,8 ± 3,1		10,0 ± 3,2		8,8 ± 3,2	

<sup>1</sup> I valori sono espressi come medie geometriche. Nota: ritonavir è stato somministrato dopo un pasto in tutti i regimi elencati.

#### Effetti del cibo sull'assorbimento orale:

La somministrazione di una dose singola da 100 mg di Norvir polvere per sospensione orale con un pasto moderatamente grasso (617 kcal, 29% delle calorie dai grassi) era associata ad un decremento medio di AUC<sub>inf</sub> e C<sub>max</sub> di ritonavir rispettivamente del 23% e del 39% , rispetto all'assunzione a digiuno. La somministrazione con un pasto ad alto tenore di grassi (917 kcal, 60% delle calorie dai grassi) era associata ad un decremento medio di AUC<sub>inf</sub> e C<sub>max</sub> di ritonavir rispettivamente del 32% e del 49% , rispetto all'assunzione a digiuno.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente (V<sub>B</sub>/F) di ritonavir è pari a circa 20 - 40 l dopo una dose singola di 600 mg. Il legame proteico del ritonavir nel plasma umano è pari a circa 98 - 99% ed è per tutto l'intervallo di concentrazione compreso tra 1,0 e 100 μg/ml. Ritonavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa 1-umana (AAG) che all'albumina sierica umana con affinità sovrapponibile.

Gli studi di distribuzione tissutale con ritonavir marcato C<sup>14</sup> nei ratti hanno dimostrato che ritonavir si concentra con valori massimi in fegato, ghiandole surrenali, pancreas, reni e tiroide. Il rapporto tessuto/plasma di circa 1, misurato nei linfonodi del ratto, suggerisce che il ritonavir si distribuisce nei tessuti linfatici. Il ritonavir penetra nel cervello in quantità minima.

#### Biotrasformazione

È stato osservato che il ritonavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, soprattutto dall'isoenzima CYP3A4 e in misura minore dall'isoenzima CYP2D6. Gli studi eseguiti sugli animali e le sperimentazioni *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che ritonavir subisce soprattutto un metabolismo di tipo ossidativo. Nell'uomo sono stati evidenziati quattro metaboliti di ritonavir. Il metabolita dell'ossidazione, l'isopropiltiazolo (M-2) è il principale, ed esplica un'attività antivirale simile a quella del medicinale originario. Tuttavia, l'AUC del metabolita M-2 è risultata pari a circa il 3% dell'AUC del medicinale originario.

E' stato dimostrato che ritonavir a basse dosi esercita effetti marcati sulla farmacocinetica degli altri inibitori della proteasi (e degli altri prodotti metabolizzati dal CYP3A4) e che gli altri inibitori della proteasi possono influenzare la farmacocinetica di ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

#### Eliminazione

Gli studi condotti sull'uomo con ritonavir radiomarcato hanno dimostrato che l'eliminazione di ritonavir avviene principalmente mediante il sistema epatobiliare; circa l'86% del ritonavir radiomarcato è stato rinvenuto nelle feci, e si presume che parte di questo prodotto recuperato sia probabilmente ritonavir non assorbito. In questi studi, l'eliminazione per via renale non è risultata la via di eliminazione principale di ritonavir. Tali osservazioni sono risultate conformi a quelle effettuate negli studi sugli animali.

### Popolazioni speciali

Non sono state evidenziate differenze clinicamente significative di AUC o  $C_{max}$  tra uomini e donne. I parametri farmacocinetici di ritonavir non sono risultati associati in maniera statisticamente significativa con il peso corporeo o con la massa corporea magra. Le esposizioni plasmatiche di ritonavir in pazienti di età compresa tra i 50 ed i 70 anni quando è stato dosato a 100 mg in associazione a lopinavir o a dosi più elevate, senza la somministrazione concomitante di altri inibitori della proteasi, sono simili a quelle osservate nei giovani adulti.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

Dopo dosaggio multiplo di ritonavir in volontari sani (500 mg due volte al giorno) ed in soggetti con insufficienza epatica da lieve a moderata (Classe A e B di Child Pugh, 400 mg due volte al giorno) l'esposizione a ritonavir dopo normalizzazione della dose non era significativamente differente nei due gruppi.

#### *Pazienti affetti da insufficienza renale*

I parametri farmacocinetici di ritonavir non sono stati studiati nei pazienti affetti da insufficienza renale. Tuttavia, poiché la clearance renale di ritonavir è trascurabile, si presume che nei pazienti affetti da insufficienza renale, non si debbano verificare variazioni della clearance corporea totale.

#### *Pazienti pediatrici*

Sono stati valutati i parametri farmacocinetici allo stato stazionario in bambini infetti da HIV di età superiore a 2 anni, che hanno assunto dosi comprese tra 250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno a 400 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno. Le concentrazioni di ritonavir ottenute dopo assunzione di ritonavir 350-400 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno nei pazienti pediatrici sono paragonabili a quelle ottenute in soggetti adulti che hanno assunto ritonavir 600 mg (approssimativamente 330 mg/m<sup>2</sup>) due volte al giorno. Tra i vari gruppi di dosaggio, la clearance orale di ritonavir (CL/F/m<sup>2</sup>) è risultata essere 1,5 – 1,7 volte più rapida nei pazienti pediatrici di età superiore a 2 anni rispetto ai soggetti adulti.

I parametri farmacocinetici di ritonavir sono stati valutati allo stato stazionario nei bambini infetti da HIV di età inferiore a 2 anni che hanno assunto dosi comprese tra 350 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno e 450 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno. In questo studio, le concentrazioni di ritonavir sono risultate estremamente variabili ed alquanto più basse di quelle ottenute negli adulti che hanno assunto dosaggi di 600 mg (circa 330 mg/m<sup>2</sup>) due volte al giorno. Tra i vari gruppi di dosaggio, la clearance orale di ritonavir (CL/F/m<sup>2</sup>) è diminuita con l'età con valori medi pari a 9,0 L/ora/ m<sup>2</sup> nei bambini di età inferiore ai 3 mesi, a 7,8 L/ora/ m<sup>2</sup> nei bambini di età compresa tra i 3 mesi e i 6 mesi ed a 4,4 L/ora/ m<sup>2</sup> nei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su animali hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la retina, la ghiandola tiroidea ed il rene. Le alterazioni epatiche riguardano gli elementi epatocellulari, biliari e fagocitici e sono state associate ad aumento degli enzimi epatici. Iperplasia dell'epitelio del pigmento retinico e degenerazione retinica sono state evidenziate in tutti gli studi su roditori condotti con ritonavir, ma non sono state riscontrate nei cani. Evidenze ultrastrutturali suggeriscono che queste alterazioni retiniche possano essere secondarie a fosfolipidosi. Tuttavia gli studi clinici non hanno evidenziato modificazioni oculari indotte dal farmaco nell'uomo. Tutte le alterazioni tiroidee sono risultate reversibili dopo interruzione del trattamento con ritonavir. Le sperimentazioni cliniche nell'uomo non hanno rivelato alterazioni clinicamente significative nei test di funzionalità della tiroide. Modificazioni renali, comprendenti degenerazione tubulare, infiammazione cronica e proteinuria, sono state evidenziate nei ratti. Si pensa che esse siano attribuibili a malattie spontanee specie-specifiche. Inoltre, non sono state rilevate anomalie renali clinicamente significative nel corso di sperimentazioni cliniche.

La tossicità a carico dello sviluppo osservata nei ratti (letalità embrionale, riduzione del peso corporeo fetale, ritardi nell'ossificazione ed alterazioni viscerali, tra cui ritardo della discesa dei testicoli) si è verificata soprattutto a dosi tossiche per la madre. La tossicità a carico dello sviluppo nei conigli

(letalità embrionale, riduzione delle dimensioni dei cuccioli e riduzione del peso corporeo fetale) si è verificata a dosi letali per la madre.

Ritonavir non si è dimostrato mutageno o clastogeno in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames su *S. typhimurium* ed *E. coli*, il test del linfoma murino, il test del micronucleo ed i test di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

Gli studi a lungo termine con ritonavir sulla carcinogenicità in topi e ratti hanno evidenziato una potenzialità oncogenica specifica per queste specie, ma nessuna rilevanza per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Copovidone  
Sorbitan laurato  
Silice colloidale anidra

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

Miscelare con cibo o liquidi come descritto nel paragrafo 4.2: consumare entro 2 ore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustina in polietilene/alluminio/polietilene teraftalato. 30 bustine per confezione. Confezionato con un bicchiere dosatore per la miscelazione e due siringhe calibrate da 10 ml per il dosaggio orale.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per i dettagli sulla preparazione e somministrazione di Norvir polvere per sospensione orale, rimandare il paziente o il suo assistente al Foglio Illustrativo, sezione 3.

#### Somministrazione con il cibo

- Tutto il contenuto di ogni bustina deve essere versato sopra una piccola quantità di cibo morbido (es. purea di mela o budino alla vaniglia). Tutto il cibo morbido così mescolato deve essere somministrato entro 2 ore.

#### Somministrazione con liquidi

L'intero contenuto di ogni bustina deve essere sospeso in 9,4 ml di liquido (acqua, latte al cioccolato, o latte artificiale), fornendo una concentrazione finale di 10 mg per ml. Il paziente/ assistente deve essere istruito a seguire le indicazioni riportate di seguito:

- La siringa dosatrice orale e il bicchiere dosatore per la miscelazione devono essere lavati con acqua calda e sapone per i piatti, quindi risciacquati e fatti asciugare all'aria prima del primo uso.

- Estrarre 9,4 ml di liquido usando la siringa dosatrice orale in dotazione, rimuovere le bolle, e trasferire il liquido nel bicchiere dosatore per la miscelazione. Tutte le misurazioni devono essere fatte in ml usando la siringa.
- Versare l'intero contenuto di 1 bustina (100 mg) nel bicchiere dosatore per la miscelazione.
- Chiudere il coperchio ed agitare con forza per almeno 90 secondi fino a che tutti i grumi non si siano sciolti.
- Lasciare riposare il liquido per 10 minuti per fare sparire la maggior parte delle bolle.
- Usare la siringa dosatrice in dotazione per misurare e somministrare i ml di volume prescritto (vedere paragrafo 4.2). Assicurarsi di rimuovere le bolle prima di somministrare la dose.
- Una volta che la polvere è stata miscelata, la sospensione preparata deve essere usata entro 2 ore.
- Eliminare qualsiasi miscela rimanente nel bicchiere dosatore per la miscelazione.
- La siringa per la somministrazione orale e il bicchiere dosatore per la miscelazione devono essere pulite immediatamente dopo l'uso con acqua tiepida e sapone per i piatti.
- Se la siringa si rompe oppure diventa difficile da usare, la siringa deve essere buttata e deve esserne usata una nuova.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
 Knollstrasse  
 67061 Ludwigshafen  
 Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/016/009

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 Agosto 1996  
 Data del rinnovo più recente: 26 Agosto 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Norvir 100 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Bianca, ovale, con impresso il [logo Abbott] e "NK".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ritonavir è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1) (adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Ritonavir deve essere prescritto da medici con esperienza nel trattamento dell'infezione da HIV.

Le compresse rivestite con film di ritonavir vengono somministrate per via orale e devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse rivestite con film di Norvir devono essere deglutite intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

#### Posologia

##### *Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico*

Quando ritonavir è utilizzato come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori della proteasi, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per quel particolare inibitore della proteasi. I seguenti inibitori della proteasi di HIV-1 sono stati approvati per essere usati in associazione a ritonavir utilizzato come potenziatore farmacocinetico alle dosi note.

### *Adulti*

Amprenavir 600 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno  
Atazanavir 300 mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno  
Fosamprenavir 700 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno  
Lopinavir co-formulato con ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg o 800 mg/200 mg  
Saquinavir 1000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (Anti Retroviral Therapy, ART). In pazienti ART-naïve il trattamento deve iniziare con saquinavir 500 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno per i primi 7 giorni, quindi saquinavir 1000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno.

Tipranavir 500 mg due volte al giorno con ritonavir 200 mg due volte al giorno (tipranavir con ritonavir non deve essere usato in pazienti naïve al trattamento).

Darunavir 600 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART. Darunavir 800 mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno può essere utilizzato in alcuni pazienti precedentemente trattati con ART. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir per ulteriori informazioni sulla posologia “una volta al giorno” in pazienti precedentemente trattati con ART. Darunavir 800mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno in pazienti ART-naïve.

### *Bambini e adolescenti*

Ritonavir è raccomandato per i bambini di età pari o superiore a 2 anni. Per ulteriori raccomandazioni sul dosaggio, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo agli altri inibitori della proteasi approvati in co-somministrazione con ritonavir.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione Renale*

Poiché ritonavir viene principalmente metabolizzato a livello epatico, potrebbe essere appropriato utilizzare con estrema cautela ritonavir come potenziatore farmacocinetico nei pazienti affetti da insufficienza renale, a seconda dello specifico inibitore della proteasi insieme al quale viene co-somministrato. Tuttavia, poiché la clearance renale di ritonavir è trascurabile, nei pazienti affetti da insufficienza renale non ci si attende una riduzione della clearance corporea totale. Per informazioni più specifiche sul dosaggio da utilizzare nei pazienti affetti da insufficienza renale, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato.

#### *Compromissione Epatica*

Ritonavir non deve essere somministrato come potenziatore farmacocinetico ai pazienti affetti da malattia epatica scompensata, (vedere paragrafo 4.3). In assenza di studi di farmacocinetica condotti in pazienti con insufficienza epatica severa stabile (Child Pugh di Grado C) non scompensati, è necessario prestare estrema cautela nel caso in cui ritonavir venga somministrato come potenziatore farmacocinetico, perchè si potrebbe verificare un incremento dei livelli dell'inibitore della proteasi co-somministrato. Le raccomandazioni specifiche in merito all'uso di ritonavir come potenziatore farmacocinetico nei pazienti affetti da insufficienza epatica sono dipendenti dall'inibitore della proteasi insieme al quale viene co-somministrato. È necessario prendere in esame il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per ottenere informazioni specifiche sul dosaggio in questa popolazione di pazienti.

#### *Ritonavir usato come agente antiretrovirale*

### *Adulti*

La dose raccomandata di Norvir compresse rivestite con film è di 600 mg (6 compresse) due volte al giorno (per un totale di 1200 mg al giorno), per via orale.

Aumentare gradualmente la dose di ritonavir all'inizio della terapia può aiutare a migliorare la tollerabilità. Il trattamento deve essere iniziato con 300 mg (3 compresse) due volte al giorno per un

periodo di 3 giorni ed incrementato di 100 mg (1 compressa) due volte al giorno fino a 600 mg due volte al giorno in un periodo di tempo non superiore a 14 giorni.

I pazienti non devono assumere 300 mg due volte al giorno per più di 3 giorni.

#### *Bambini e adolescenti (di età pari o superiore a 2 anni)*

Il dosaggio raccomandato di Norvir nei bambini è di 350 mg/m<sup>2</sup> per bocca due volte al giorno e non si devono superare i 600 mg due volte al giorno. La dose iniziale di Norvir deve essere di 250 mg/m<sup>2</sup>, incrementata ad intervalli di due-tre giorni di 50 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Norvir 100 mg polvere per sospensione orale).

Per bambini più grandi può essere utile per la terapia di mantenimento sostituire la polvere per sospensione orale con le compresse.

Schema posologico di conversione da polvere per sospensione orale a compresse nei bambini

<b>Dosaggio polvere per sospensione orale</b>	<b>Dosaggio compresse</b>
176 mg (17,6 ml) due volte al giorno	200 mg al mattino e 200 mg la sera
262,5 mg (26,4 ml) due volte al giorno	300 mg al mattino e 300 mg la sera
350 mg (35,0 ml) due volte al giorno	400 mg al mattino e 300 mg la sera
438 mg (43,8 ml) due volte al giorno	500 mg al mattino e 400 mg la sera
526 mg (52,6 ml) due volte al giorno	500 mg al mattino e 500 mg la sera

Norvir non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni di età per la mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

I dati farmacocinetici hanno indicato che non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione renale*

Attualmente, non esistono dati specifici per questa tipologia di pazienti e non è quindi possibile raccomandare dosaggi specifici. La clearance renale di ritonavir risulta trascurabile; pertanto, nei pazienti affetti da insufficienza renale, non sono attese diminuzioni della clearance corporea totale. Poiché ritonavir è fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere eliminato in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

##### *Compromissione epatica*

Ritonavir è metabolizzato ed eliminato essenzialmente a livello epatico. Dati farmacocinetici indicano che non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). Ritonavir non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Norvir nei bambini al di sotto di 2 anni d'età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Nel caso in cui ritonavir venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della proteasi, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo all'inibitore della proteasi co-somministrato per le informazioni relative alle controindicazioni.

Ritonavir non deve essere somministrato come potenziatore farmacocinetico o come ART ai pazienti affetti da malattia epatica scompensata.

Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che ritonavir è un potente inibitore delle biotrasformazioni mediate dal citocromo CYP3A e dal CYP2D6. L'impiego dei seguenti medicinali in associazione a ritonavir è controindicato e, se non diversamente specificato, la controindicazione è basata sulla potenziale inibizione da parte di ritonavir del metabolismo del medicinale co-somministrato, con conseguente incremento dei livelli del medicinale co-somministrato e rischio di effetti indesiderati clinicamente significativi.

L'effetto di ritonavir come modulatore enzimatico può essere dose-dipendente. Per alcuni medicinali, le controindicazioni possono essere più forti nei casi in cui ritonavir viene utilizzato come ART piuttosto che come potenziatore farmacocinetico (ad esempio, rifabutina e voriconazolo):

<b>Classe Farmacologica del Medicinale</b>	<b>Medicinali nella Classe Farmacologica</b>	<b>inclusi nella Classe</b>	<b>Razionale</b>
<b>Concomitante incremento o diminuzione del livello del medicinale</b>			
Antagonista $\alpha_1$ -Adrenorecettore	Alfuzosina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che può determinare ipotensione severa (vedere paragrafo 4.5).
Analgesici	Petidina, propoxifene	piroxicam,	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di norpetidina, piroxicam e propoxifene. Di conseguenza, aumento del rischio di insorgenza di depressione respiratoria grave o di anomalie ematologiche o di altri effetti avversi gravi dovuti all'uso di questi medicinali.
Antianginosi	Ranolazina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ranolazina che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5)
Antitumorali	Neratinib		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.5).
	Venetoclax		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax. Aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.5)
Antiaritmici	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina. Di conseguenza, aumento del rischio di aritmie o di altri effetti avversi gravi dovuti all'uso di questi medicinali.
Antibiotici	Acido Fusidico		Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido fusidico e ritonavir.



Antimicotici	Voriconazolo	L'uso concomitante di ritonavir (400 mg due volte al giorno e più) e voriconazolo è controindicato a causa della riduzione delle concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e la possibile perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.5).
Antigottosi	Colchicina	Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente fatali in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Antistaminici	Astemizolo, terfenadina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questi medicinali.
Antimicobatterici	Rifabutina	E' controindicato l'impiego contemporaneo di ritonavir usato come ART (500 mg due volte al giorno) e rifabutina a causa dell'incremento delle concentrazioni sieriche di rifabutina e del rischio di reazioni indesiderate tra cui l'uveite (vedere paragrafo 4.4). Le raccomandazioni in merito all'uso di ritonavir come potenziatore farmacocinetico in terapia associata a rifabutina sono riportate nel paragrafo 4.5.
Antipsicotici/ Neurolettici	Lurasidone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lurasidone che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5)
	Clozapina, pimozide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina e pimozide. Di conseguenza aumento del rischio di gravi anomalie ematologiche o di altri effetti avversi gravi dovuti a questi medicinali.
	Quetiapina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina che potrebbe portare al coma. La somministrazione concomitante con quetiapina è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
Derivati dell'Ergot	Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergot che danno luogo a tossicità acuta da ergotina, tra cui vasospasmo ed ischemia.
Agenti della motilità gastrointestinale	Cisapride	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Di conseguenza aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questi medicinali.
Farmaci che modificano il profilo lipidico		
Inibitori della HMG Co-A-Reduttasi	Lovastatina, simvastatina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina; di conseguenza, aumento del rischio di miopatia, compresa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).

Inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP)	Lomitapide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lomitapide (vedere paragrafo 4.5).
Inibitori della PDE5	Avanafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di avanafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
	Sildenafil	Controindicato quando usato solo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Aumento delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil. Di conseguenza, aumento potenziale degli eventi avversi associati al sildenafil (che includono ipotensione e sincope). Vedere paragrafo 4.4 e 4.5 per la co-somministrazione di sildenafil in pazienti con disfunzione erettile.
	Vardenafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di vardenafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Sedativi/ipnotici	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam orale e triazolam	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam orale e triazolam. Di conseguenza, aumento del rischio di sedazione estrema e depressione respiratoria dovute a questi medicinali. (Per le avvertenze su midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5).
<b>Diminuzione dei livelli di ritonavir</b>		
Prodotti a base di piante medicinali	Erba di San Giovanni	Preparati a base di piante medicinali contenenti l'erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ) a causa del rischio di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti clinici di ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ritonavir non è una cura per l'infezione da HIV-1 o la sindrome da immunodeficienza acquisita (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome, AIDS). I pazienti che assumono ritonavir o si sottopongono a qualsiasi altra ART potrebbero continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicazioni legate all'infezione da HIV-1.

Sebbene una efficace soppressione virale con la ART ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Nel caso in cui ritonavir venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico in associazione ad altri inibitori della proteasi, devono essere considerate le avvertenze e le precauzioni di impiego riguardanti quel particolare inibitore della proteasi, pertanto si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di quel particolare inibitore della proteasi.

*Ritonavir usato come ART o come potenziatore farmacocinetico*

##### Pazienti con diarrea cronica o malassorbimento

Quando si manifestano casi di diarrea è consigliato un controllo maggiore. La frequenza relativamente elevata di diarrea in corso di trattamento con ritonavir può compromettere l'assorbimento e l'efficacia

terapeutica (per minore aderenza alla terapia) di ritonavir o di altre terapie concomitanti. Vomito profuso persistente e/o diarrea associati con l'uso di ritonavir potrebbero compromettere anche la funzione renale. In pazienti con insufficienza renale è consigliato il monitoraggio della funzionalità renale.

#### Emofilia

Sono stati segnalati casi di aumento degli episodi emorragici, tra cui ematomi cutanei ed ematoma spontanei, nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con gli inibitori della proteasi. In alcuni pazienti è stato somministrato fattore VIII supplementare. In oltre la metà dei casi segnalati, il trattamento a base di inibitori della proteasi è stato continuato o reintrodotta nel caso in cui fosse stato sospeso. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati della possibilità che si verifichi un aumento degli episodi emorragici.

#### Peso e parametri metabolici:

Durante la ART si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio, fare riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

#### Pancreatite

Si deve prendere in considerazione la possibile diagnosi di pancreatite nel caso in cui si presentino sintomi clinici (nausea, vomito, dolori addominali) o alterazioni dei valori di laboratorio (quali l'aumento della lipasi o dell'amilasi nel siero) suggestivi di pancreatite. I pazienti che presentano tale sintomatologia devono essere attentamente valutati e la terapia con Norvir deve essere sospesa nel caso in cui la diagnosi di pancreatite dovesse essere confermata (vedere paragrafo 4.8).

#### Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Generalmente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti in proposito sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della immunoricostruzione è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Patologia epatica

Ritonavir non deve essere somministrato a pazienti affetti da malattia epatica scompensata (vedere paragrafo 4.2). I pazienti affetti da epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con CART sono esposti ad un rischio maggiore di insorgenza di reazioni avverse epatiche severe e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per il trattamento dell'epatite B o C, fare riferimento alle informazioni disponibili in merito a questi medicinali.

I pazienti affetti da disfunzioni epatiche preesistenti – quali l'epatite cronica attiva – presentano con maggiore frequenza alterazioni della funzionalità epatica, in corso di CART e pertanto devono essere sottoposti ad un attento controllo secondo la pratica clinica comunemente seguita. Nei casi in cui compaiano segni che indicano un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione della terapia.

### Patologie renali

La clearance renale di ritonavir è trascurabile, pertanto non sono attese riduzioni della clearance corporea totale nei pazienti affetti da insufficienza renale (vedere anche il paragrafo 4.2).

Con l'uso di tenofovir disoproxil fumarato (DF) nella pratica clinica sono stati riportati insufficienza renale, danno renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo a CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

### Prolungamento dell'intervallo PR

È stato osservato che in alcuni soggetti adulti sani, ritonavir determina un modesto prolungamento asintomatico dell'intervallo PR. In soggetti che assumevano ritonavir, sono stati descritti rari casi di blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado, in pazienti con sottostante malattia cardiaca strutturale e con pre-esistenti anomalie del sistema di conduzione o in pazienti che assumevano medicinali già noti per determinare un prolungamento dell'intervallo PR (come verapamil o atazanavir). Norvir deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

### Interazioni con altri medicinali

#### *Ritonavir usato come agente antiretrovirale*

Nel caso in cui ritonavir venga utilizzato come ART, devono essere prese in considerazione le seguenti avvertenze e precauzioni. Non si può supporre che le seguenti avvertenze e precauzioni siano valide anche quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico a 100 mg ed a 200 mg. Nel caso in cui ritonavir venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico, devono essere prese in considerazione tutte le informazioni dettagliate disponibili sulle avvertenze e precauzioni relative allo specifico inibitore della proteasi utilizzato e, di conseguenza, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.4, specifico di quell'inibitore della proteasi per stabilire se le informazioni contenute qui di seguito siano valide.

### *Inibitori della PDE5*

Particolare cautela deve essere usata nel caso in cui si prescriva sildenafil o tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile ai pazienti sottoposti a terapia con ritonavir. È molto probabile che la somministrazione concomitante di ritonavir e di questi medicinali possa causare un sostanziale aumento delle loro concentrazioni plasmatiche e possa essere associata alla comparsa di reazioni avverse come ipotensione ed erezione prolungata (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di avanafil o vardenafil con ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di sildenafil con ritonavir è controindicato in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.3).

### *Inibitori della HMG-CoA-reduttasi*

Gli inibitori della HMG-CoA-reduttasi simvastatina e lovastatina presentano un metabolismo in larga misura dipendente dal CYP3A, pertanto l'uso concomitante di ritonavir, simvastatina o lovastatina non è raccomandato a causa di un aumento del rischio di insorgenza di miopatie compresa la rhabdomiolisi. Deve essere prestata molta cautela e deve essere considerata una riduzione della dose, qualora ritonavir debba essere utilizzato in concomitanza con atorvastatina, che viene metabolizzata in misura minore dal CYP3A. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, in caso di co-somministrazione con ritonavir si è osservato un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma potrebbe essere causato da una inibizione delle proteine di trasporto. Nei casi in cui siano impiegate in associazione a ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come antiretrovirale, è necessario somministrare il dosaggio più basso possibile di atorvastatina o rosuvastatina. Il metabolismo di pravastatina e fluvastatina non è dipendente dal CYP3A, e non sono attese interazioni con ritonavir.

Nei casi in cui sia necessario intraprendere una terapia con inibitori dell'HMG-CoA -reduttasi, si raccomanda l'utilizzo di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

### *Colchicina*

Sono state riportate reazioni da interazione farmacologica potenzialmente fatali e ad esito fatale in pazienti in trattamento con colchicina e forti inibitori del CYP3A come il ritonavir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

### *Digossina*

Deve essere prestata particolare cautela nel prescrivere ritonavir a pazienti sottoposti a trattamento a base di digossina, dal momento che è atteso un aumento dei livelli di digossina in caso di co-somministrazione di ritonavir e digossina. L'incremento dei livelli di digossina può attenuarsi nel tempo (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti già in terapia con la digossina nel momento in cui si inizia il trattamento con ritonavir, la dose di digossina deve essere ridotta della metà rispetto a quella normalmente indicata per il paziente, il quale deve essere sottoposto ad un controllo più scrupoloso del normale per molte settimane dopo l'inizio della co-somministrazione di digossina e ritonavir.

Nei pazienti già in terapia con ritonavir nel momento in cui si inizia il trattamento con digossina, la digossina deve essere iniziata con uno schema di dosaggio più graduale del solito. Durante questo periodo, i livelli di digossina devono essere controllati più frequentemente del solito, con aggiustamenti della dose, se necessari, basati sul quadro clinico, elettrocardiografico e sui livelli di digossina osservati.

### *Etinil-estradiolo*

Nel caso in cui ritonavir venga somministrato alle dosi terapeutiche o a basse dosi, si deve ricorrere ad anticoncezionali barriera o ad altri metodi contraccettivi non ormonali, in quanto è probabile che ritonavir riduca il loro effetto ed alteri il profilo emorragico uterino nel caso in cui venga co-somministrato a contraccettivi contenenti estradiolo.

### *Glicocorticoidi*

L'impiego contemporaneo di ritonavir e fluticasone o degli altri glicocorticoidi che vengono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che i benefici potenziali derivanti dalla terapia non risultino superiori al rischio di effetti sistemici provocati dai corticosteroidi, tra cui la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

### *Trazodone*

Bisogna prestare particolare cautela nel prescrivere ritonavir a pazienti sottoposti a trattamento con trazodone. Trazodone è un substrato del CYP3A4 ed è atteso un aumento dei livelli di trazodone quando co-somministrato con ritonavir. In studi di interazione a dose singola eseguiti su volontari sani sono state osservate varie reazioni avverse come nausea, capogiri, ipotensione e sincope (vedere paragrafo 4.5).

### *Rivaroxaban*

L'uso di ritonavir non è raccomandato nei pazienti che assumono rivaroxaban a causa dell'aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

### *Riociguat*

L'impiego contemporaneo di ritonavir non è raccomandato a causa del potenziale aumento dell'esposizione a riociguat (vedere paragrafo 4.5).

### *Vorapaxar*

L'impiego contemporaneo di ritonavir non è raccomandato a causa del potenziale aumento dell'esposizione a vorapaxar (vedere paragrafo 4.5).

### *Bedaquilina*

Potenti inibitori del CYP3A4 come gli inibitori della proteasi possono aumentare l'esposizione alla bedaquilina, che potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla bedaquilina. Pertanto, l'associazione di bedaquilina con ritonavir deve essere evitata. Tuttavia, se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda maggiore frequenza sia del monitoraggio elettrocardiografico che del monitoraggio delle transaminasi (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bedaquilina).

### *Delamanid*

La somministrazione concomitante di delamanid con un potente inibitore del CYP3A (ritonavir) può aumentare l'esposizione al metabolita di delamanid, che è stato associato al prolungamento del QTc. Pertanto, se la co-somministrazione di delamanid con ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di delamanid).

### *Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico*

I profili di interazione degli inibitori della proteasi di HIV, somministrati in associazione a ritonavir a basse dosi dipendono dall'inibitore della proteasi specifico co-somministrato.

Per una descrizione dei meccanismi e dei potenziali meccanismi che contribuiscono al profilo di interazione degli inibitori della proteasi, vedere il paragrafo 4.5. Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico inibitore della proteasi utilizzato.

### *Saquinavir*

Non devono essere utilizzate dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno. È stato dimostrato che dosi più elevate di ritonavir risultano associate ad un' aumentata incidenza di reazioni avverse. La co-somministrazione di saquinavir e ritonavir ha dato luogo alla comparsa di gravi reazioni avverse, soprattutto chetoacidosi diabetica e disturbi epatici, specialmente nei pazienti affetti da epatopatia pre-esistente.

Saquinavir/ritonavir non devono essere somministrati contemporaneamente con rifampicina, a causa del rischio di grave epatotossicità (che si manifesta con un incremento delle transaminasi epatiche) se i tre medicinali vengono assunti insieme (vedere paragrafo 4.5).

### *Tipranavir*

La co-somministrazione di tipranavir con 200 mg di ritonavir è stata associata a casi clinici di epatite e a scompenso epatico, inclusi alcuni decessi. Nei pazienti affetti da epatite cronica B o C è necessario un controllo più attento in quanto questi pazienti sono esposti ad un aumentato rischio di epatotossicità.

Non devono essere usate dosi di ritonavir inferiori a 200 mg due volte al giorno poiché potrebbero alterare il profilo di efficacia della associazione.

### *Fosamprenavir*

La somministrazione associata di fosamprenavir e ritonavir assunto a dosi superiori a 100 mg due volte al giorno non è stata valutata dal punto di vista clinico. L'uso di dosi maggiori di ritonavir potrebbe alterare il profilo di sicurezza della associazione e pertanto non è raccomandato.

### *Atazanavir*

La co-somministrazione di atazanavir e ritonavir a dosi superiori a 100 mg una volta al giorno non è stata valutata dal punto di vista clinico. L'uso di dosi maggiori di ritonavir può alterare il profilo di sicurezza di atazanavir (effetti cardiaci, iperbilirubinemia) e pertanto non è raccomandato. Solo quando atazanavir con ritonavir è co-somministrato con efavirenz, un incremento di dose di ritonavir fino a 200 mg una volta al giorno può essere preso in considerazione. In questo caso, è necessario uno stretto monitoraggio clinico. Per ulteriori dettagli fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atazanavir.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Uso di Ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale

Ritonavir possiede un'elevata affinità per vari isoenzimi del citocromo P450 (CYP) e può inibire l'ossidazione con il seguente ordine: CYP3A4 > CYP2D6. La co-somministrazione di ritonavir e medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A potrebbe portare ad un aumento della concentrazione plasmatica dell'altro medicinale, con potenziale incremento o prolungamento dei suoi effetti terapeutici ed avversi. Per medicinali selezionati (ad esempio, alprazolam), gli effetti inibitori di ritonavir sul CYP3A4 possono diminuire con il passare del tempo. Ritonavir possiede inoltre un'elevata affinità per la P-glicoproteina e può inibire questo trasportatore. L'effetto inibitorio di ritonavir (usato con o senza altri inibitori della proteasi) sull'attività della glicoproteina P (P-gp) può diminuire nel tempo (per esempio digossina e fexofenadina, vedere la tabella di seguito riportata "Effetti di ritonavir sui medicinali non antiretrovirali"). Ritonavir può indurre la glicuronidazione e l'ossidazione da parte di CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e del CYP2C19 pertanto aumentando la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati da queste vie, e potrebbe determinare una minore esposizione sistemica a tali medicinali, con potenziale interruzione o riduzione del loro effetto terapeutico.

Informazioni importanti sulle interazioni farmacologiche che possono manifestarsi quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico sono contenute anche nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato.

### Medicinali che influenzano i livelli di ritonavir

I livelli sierici di ritonavir possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparazioni a base di piante medicinali contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Questo effetto è dovuto ad una induzione degli enzimi che metabolizzano il medicinale da parte dell'erba di S. Giovanni. Pertanto preparazioni a base di piante medicinali contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere associate con ritonavir. Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni, deve interromperne l'assunzione e controllare se possibile la carica virale. Interrompendo l'assunzione dell'erba di S. Giovanni, i livelli di ritonavir possono aumentare. Può essere necessario un aggiustamento della dose di ritonavir. L'effetto induttivo può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'erba di S. Giovanni (vedere paragrafo 4.3).

I livelli sierici di ritonavir possono essere influenzati dalla somministrazione concomitante di particolari medicinali (per esempio delavirdina, efavirenz, fenitoina e rifampicina). Queste interazioni sono state riportate nelle tabelle sulle interazioni farmacologiche, a seguire.

### Medicinali che sono influenzati dall'uso di ritonavir.

L'interazione tra ritonavir e gli inibitori della proteasi, altri agenti antiretrovirali diversi dagli inibitori della proteasi e altri medicinali non antiretrovirali sono elencati nelle tabelle seguenti. Questo elenco non intende essere inclusivo o completo. Devono essere consultati i singoli Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

### **Interazioni con Altri Medicinali – Ritonavir associato ad Inibitori della Proteasi**

<b>Medicinale Co-somministrato</b>	<b>Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)</b>	<b>di</b>	<b>Dose di NORVIR (mg)</b>	<b>Medicinale Valutato</b>	<b>Area Sotto la Curva (AUC)</b>	<b>Concentrazione plasmatica minima (C<sub>min</sub>)</b>
Amprenavir	600 q12h		100 q12h	Amprenavir <sup>1</sup>	↑ 64%	↑ 5 volte
	Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Gli studi clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di 600 mg di amprenavir due volte al giorno assunto in associazione ad una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di amprenavir.					
Atazanavir	300 q24h		100 q24h	Atazanavir Atazanavir <sup>2</sup>	↑ 86% ↑ 2 volte	↑11 volte ↑3-7 volte
	Ritonavir aumenta i livelli sierici di atazanavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Gli studi clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di una dose pari a 300 mg di atazanavir una volta al giorno assunta insieme ad una dose di ritonavir pari a 100 mg una volta al giorno nei pazienti che hanno utilizzato questo tipo di trattamento. Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atazanavir.					
Darunavir	600, singola		100 q12h	Darunavir		↑ 14 volte
	Ritonavir aumenta i livelli sierici di darunavir come risultato dell'inibizione del CYP3A. Darunavir deve essere somministrato con ritonavir per assicurare il suo effetto terapeutico. Non sono state studiate dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno assunte in associazione a darunavir. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.					
Fosamprenavir	700 q12h		100 q12h	Amprenavir		↑2,4 volte ↑11 volte
	Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir (da fosamprenavir) come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Fosamprenavir deve essere somministrato insieme a ritonavir al fine di assicurarne l'effetto terapeutico. I trial clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di una dose di fosamprenavir pari a 700 mg due volte al giorno assunta in concomitanza ad una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno. Non sono state studiate dosi di Ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno assunte in concomitanza a fosamprenavir. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fosamprenavir.					
Indinavir	800 q12h		100 q12h	Indinavir <sup>3</sup> Ritonavir		↑ 178% ND ↑ 72% ND



## Interazioni con Altri Medicinali – Ritonavir associato ad Inibitori della Proteasi

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Medicinale Valutato	Area Sotto la Curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C <sub>min</sub> )
	400 q12h	400 q12h	Indinavir <sup>3</sup> Ritonavir	↔ ↔	↑ 4 volte ↔
Ritonavir aumenta i livelli sierici di indinavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati dosaggi adeguati per questa combinazione di medicinali, in relazione all'efficacia e sicurezza. Somministrando dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno si è osservato un beneficio minimo del potenziamento farmacocinetico mediato da ritonavir. Nei casi in cui si co-somministrano ritonavir (100 mg due volte al giorno) e indinavir (800 mg due volte al giorno), occorre prestare molta cautela poiché il rischio di nefrolitiasi potrebbe aumentare.					
Nelfinavir	1250 q12h 750, singola	100 q12h 500 q12h	Nelfinavir Nelfinavir Ritonavir	↔ ↑ 152% ↔	ND ND ↔
Ritonavir aumenta i livelli sierici di nelfinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati dosaggi adeguati per questa associazione di medicinali, in relazione ad efficacia e sicurezza. Somministrando dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno si è osservato un beneficio minimo del potenziamento farmacocinetico mediato da ritonavir.					
Saquinavir	1000 q12h 400 q12h	100 q12h 400 q12h	Saquinavir <sup>4</sup> Ritonavir Saquinavir <sup>4</sup> Ritonavir	↔ ↔ ↑ 17 volte ↔	↑ 5 volte ↔ ND ↔
Ritonavir aumenta i livelli sierici di saquinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Saquinavir deve essere somministrato solo in associazione a ritonavir. Una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno assunta insieme a saquinavir 1000 mg due volte al giorno fornisce un'esposizione sistemica a saquinavir per 24 ore simile o superiore alle esposizioni raggiunte somministrando 1200 mg di saquinavir tre volte al giorno senza ritonavir.					
In uno studio clinico eseguito su volontari sani, effettuato allo scopo di studiare l'interazione della rifampicina 600 mg al giorno e saquinavir 1000 mg con ritonavir 100 mg due volte al giorno, dopo un periodo di 1- 5 giorni di co- somministrazione, è stata osservata tossicità epatocellulare grave, con incremento delle transaminasi fino a 20 volte il limite superiore della norma. A causa del rischio di epatotossicità, saquinavir/ritonavir non devono essere somministrati contemporaneamente con rifampicina.					
Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di saquinavir.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir Ritonavir	↑11 volte ↓ 40%	↑29 volte ND
Ritonavir aumenta i livelli sierici di tipranavir in seguito all'inibizione del CYP3A. Tipranavir deve essere co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio al fine di garantirne l'effetto terapeutico. Non devono essere usate dosi di ritonavir inferiori a 200 mg due volte al giorno insieme a tipranavir poiché potrebbero alterare l'efficacia di tale associazione. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tipranavir.					

ND: Non determinato.

1. In base ad un confronto con una dose pari a 1200 mg di amprenavir due volte al giorno somministrato da solo, in uno studio crociato.
2. In base ad un confronto con una dose pari a 400 mg di atazanavir una volta al giorno somministrato da solo, in uno studio crociato.
3. In base ad un confronto con una dose pari 800 mg di indinavir tre volte al giorno somministrato da solo, in uno studio crociato.
4. In base ad un confronto con una dose pari a 600 mg di saquinavir tre volte al giorno somministrato da solo, in uno studio crociato.

## Interazioni con altri medicinali – Ritonavir associato ad agenti antiretrovirali diversi dagli inibitori della proteasi

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Medicinale Valutato	Area Sotto la Curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C <sub>min</sub> )
Didanosina	200 q12h	600 q12h, 2 ore dopo	Didanosina	↓13%	↔
Poiché si raccomanda di assumere ritonavir insieme ai pasti ed, invece, didanosina deve essere somministrata a stomaco vuoto, l'assunzione di questi due medicinali deve essere effettuata rispettando un intervallo di 2,5 ore. Non è necessario modificarne la posologia.					
Delavirdina	400 q8h	600 q12h	Delavirdina <sup>1</sup>	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
In base al confronto con dati storici, la farmacocinetica di delavirdina non sembra essere influenzata da ritonavir. Nel caso in cui ritonavir venga usato in associazione a delavirdina, si potrebbe prendere in considerazione l'eventualità di una riduzione del dosaggio di ritonavir.					
Efavirenz	600 q24h	500 q12h	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
Nei casi in cui efavirenz viene somministrato in associazione a ritonavir a dosaggio pieno da antiretrovirale, si è osservata una frequenza aumentata di comparsa delle reazioni avverse (quali capogiri, nausea, parestesia) e delle anomalie di laboratorio (incremento degli enzimi epatici).					
Maraviroc	100 q12h	100 q12h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir aumenta i livelli sierici di maraviroc come risultato dell'inibizione del CYP3A. Maraviroc potrebbe essere somministrato con ritonavir per aumentare l'esposizione a maraviroc. Per ulteriori informazioni in merito, fare a riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di maraviroc.					
Nevirapina	200 q12h	600 q12h	Nevirapina	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
La somministrazione combinata di ritonavir e nevirapina non determina alterazioni clinicamente rilevanti della farmacocinetica di nevirapina nè di ritonavir.					
Raltegravir	400 singola	100 q12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
La co-somministrazione di ritonavir e raltegravir porta ad una riduzione minore dei livelli di raltegravir					
Zidovudina	200 q8h	300 q6h	Zidovudina	↓ 25%	ND
Ritonavir può indurre la glicuronidazione di zidovudina, il che determina una lieve diminuzione dei livelli di zidovudina. Non sembrano necessari aggiustamenti della dose.					
ND: Non determinato					
1. In base al confronto con un gruppo parallelo.					

### Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
<b>Antagonisti Alfa<sub>1</sub>-Adrenorecettori</b>				
Alfuzosina			È' probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).	

### Derivati dell'Amfetamina

## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
Amfetamina	È probabile che ritonavir, usato come agente antiretrovirale, inibisca il CYP2D6; come conseguenza è atteso un incremento delle concentrazioni di amfetamina e dei suoi derivati. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate nel caso in cui tali medicinali vengano co-somministrati con ritonavir usato come antiretrovirale (vedere il paragrafo 4.4).			
<b>Analgesici</b>				
Buprenorfina	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliti glucuronidi			↔	↔
Gli incrementi nei livelli plasmatici di buprenorfina e del suo metabolita attivo non hanno indotto modifiche farmacodinamiche clinicamente significative in una popolazione di pazienti tolleranti gli oppiacei. L'aggiustamento della dose di buprenorfina o di ritonavir può pertanto non essere necessario quando i due sono somministrati insieme. Quando ritonavir viene utilizzato in combinazione con un altro inibitore della proteasi e buprenorfina, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per ottenere informazioni specifiche sul dosaggio.				
Petidina, piroxicam, propoxifene	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di petidina, piroxicam, e propoxifene ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere il paragrafo 4.3).			
Fentanil	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4; come conseguenza di tale interazione ci si attendono incrementi delle concentrazioni plasmatiche di fentanil. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse (inclusa la depressione respiratoria) qualora fentanil venga co-somministrato con ritonavir.			
Metadone <sup>1</sup>	5, dose singola	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%
Potrebbe essere necessario somministrare dosi maggiori di metadone se assunto in concomitanza con ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale a causa dell'induzione della glicuronidazione. Deve essere considerato un eventuale aggiustamento della dose in funzione della risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.				
Morfina	I livelli di morfina – se co-somministrata con ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale – potrebbero ridursi come risultato dell'induzione della glicuronidazione.			
<b>Antianginosi</b>				
Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, le concentrazioni di ranolazina dovrebbero aumentare. La concomitante somministrazione di ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).			
<b>Antiarritmici</b>				
Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone e chinidina ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).			
Digossina	0,5 dose singola	300 q12h, 3 giorni	↑ 86%	ND
somministrata per endovena				
	0,4 dose orale singola	200 q12h, 13 giorni	↑ 22%	↔
Tale interazione potrebbe essere dovuta alla modifica dell'efflusso di digossina mediato dalla P-glicoproteina da parte di ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale. I livelli elevati di digossina osservati nei pazienti in terapia con ritonavir possono ridursi con il tempo a causa del fenomeno di induzione (vedere paragrafo 4.4).				

## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
<b>Antiasmatico</b>				
Teofillina <sup>1</sup>	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
Potrebbe essere necessaria una dose maggiore di teofillina nel momento in cui venga co-somministrata con ritonavir, a causa dell'induzione del CYP1A2.				
<b>Agenti Antitumorali e Inibitori della Chinasi</b>				
Afatinib	20 mg, dose singola 40 mg, dose singola 40 mg, dose singola	200 q12h/1h prima 200 q12h/ co- somministrato 200 q12h/6h dopo	↑ 48%  ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39%  ↑ 4% ↑ 5%
Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa della Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) e dell'inibizione acuta della P-gp da parte di ritonavir. L'entità degli aumenti della AUC e della C <sub>max</sub> dipende dal tempo di somministrazione di ritonavir. È necessario prestare estrema cautela quando afatinib viene somministrato con Norvir (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di afatinib). Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.				
Abemaciclib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.			
La co-somministrazione di abemaciclib e Norvir deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di abemaciclib sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad abemaciclib.				
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 da moderato a forte e questo può portare a una ridotta esposizione di ritonavir e alla potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche possono aumentare in caso di co-somministrazione con ritonavir, con conseguenti potenziali eventi avversi gravi, comprese crisi convulsive.			
L'uso concomitante di ritonavir con apalutamide non è raccomandato.				
Ceritinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. È necessario prestare estrema cautela quando ceritinib viene somministrato con Norvir. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento del dosaggio. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate a ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	Quando co-somministrati con ritonavir le loro concentrazioni plasmatiche possono aumentare, determinando un potenziale incremento dell'incidenza delle reazioni avverse.			
Encorafenib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare in caso di co-somministrazione con ritonavir che può aumentare il rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La co-somministrazione di encorafenib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e ritonavir deve essere utilizzato, monitorare attentamente i pazienti per garantirne la sicurezza.			

## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
Fostamatinib				La co-somministrazione di fostamatinib con ritonavir può aumentare l'esposizione al metabolita di fostamatinib R406, causando eventi avversi dose-correlati quali epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fostamatinib per le raccomandazioni sulla riduzione della dose nel caso in cui si verificano tali eventi.
Ibrutinib				Le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, determinando un aumento del rischio di tossicità incluso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e ritonavir deve essere utilizzato, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per il rischio di tossicità.
Neratinib				Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.  L'uso concomitante di neratinib con Norvir è controindicato a causa di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).
Venetoclax				Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, determinando un aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di aumento della dose (vedere paragrafo 4.3 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax).  Per i pazienti che hanno completato la fase di aumento della dose e che sono ad una dose giornaliera stazionaria di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax di almeno il 75% quando co-somministrato con forti inibitori di CYP3A (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax per istruzioni sul dosaggio).
<b>Anticoagulanti</b>				
Rivaroxaban	10, dose singola	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
				L'inibizione del CYP3A e della P-gp porta all'aumento dei livelli plasmatici e degli effetti farmacodinamici del rivaroxaban che può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza, l'utilizzo di ritonavir non è raccomandato nei pazienti che assumono rivaroxaban.
Vorapaxar				Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir. La co-somministrazione di vorapaxar con Norvir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di vorapaxar).
Warfarin	5, dose singola	400 q12h		
S-Warfarin			↑ 9%	↓ 9%
R-Warfarin			↓ 33%	↔
				L'induzione del CYP1A2 e del CYP2C9 determina una diminuzione dei livelli di R-warfarin mentre l'effetto farmacocinetico osservato sull'S-warfarin risulta meno marcato quando somministrato in concomitanza al ritonavir. La diminuzione dei livelli dell'R-warfarin potrebbe determinare una riduzione degli effetti anticoagulati. Di conseguenza, in caso di co-somministrazione di warfarin e ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, si raccomanda di tenere sotto controllo i parametri della coagulazione.

## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
<b>Anticonvulsivanti</b>				
Carbamazepina			Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale inibisce il CYP3A4, come risultato di questa inibizione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse nel caso in cui la carbamazepina venga co-somministrata con ritonavir.	
Divalproex, lamotrigina, fenitoina			Ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, induce l'ossidazione da parte del CYP2C9 e la glicuronidazione, come risultato di questa interazione è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti. Si raccomanda di effettuare un monitoraggio attento dei livelli sierici o degli effetti terapeutici di questi medicinali qualora siano co-somministrati con ritonavir. Fenitoina può ridurre i livelli sierici di ritonavir.	
<b>Antidepressivi</b>				
Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina			Ritonavir usato come agente antiretrovirale probabilmente inibisce il CYP2D6; come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici ed avversi di questi medicinali qualora vengano co-somministrati con ritonavir usato come agente antiretrovirale (vedere paragrafo 4.4).	
Desipramina	100 dose orale singola	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
			L'AUC e la C <sub>max</sub> del 2-idrossimetabolita sono risultate diminuite del 15 e del 67%, rispettivamente. Si raccomanda di effettuare una riduzione del dosaggio di desipramina qualora venga somministrata in associazione a ritonavir usato come agente antiretrovirale.	
Trazodone	50, dose singola	200 q12h	↑ 2,4-volte	↑ 34%
			Quando trazodone è stato somministrato insieme a ritonavir usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, è stato osservato un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse correlate a trazodone. Qualora trazodone venga somministrato in concomitanza con ritonavir, l'associazione di questi due medicinali deve essere utilizzata con cautela, iniziando a somministrare trazodone al dosaggio più basso, monitorandone la risposta clinica e la tollerabilità.	
<b>Trattamenti anti-gotta</b>				
Colchicina			Si prevede un aumento delle concentrazioni di colchicina quando co-somministrata con ritonavir. Sono state riportate reazioni da interazione farmacologica potenzialmente fatali e ad esito fatale in pazienti in trattamento con colchicina e ritonavir (inibizione di CYP3A4 e P-gp) in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di colchicina.	
<b>Antistaminici</b>				
Astemizolo, terfenadina			È probabile che la co-somministrazione con Ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).	
Fexofenadina			Ritonavir – usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico - può modificare l'efflusso di fexofenadina mediato dalla P-glicoproteina determinando un aumento delle concentrazioni di fexofenadina. L'incremento dei livelli di fexofenadina si può attenuare nel tempo grazie al fenomeno dell'induzione.	

## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
Loratadina	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di loratadina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse qualora loratadina venga co-somministrata con ritonavir.			
<b>Antinfettivi</b>				
Acido fusidico	È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche sia di acido fusidico sia di ritonavir. Pertanto è <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).			
Rifabutina <sup>1</sup>	150 al giorno	500 q12h,	↑ 4 volte	↑ 2,5 volte
Metabolita attivo 25-O-desacetil rifabutina			↑ 38 volte	↑ 16 volte
	A causa del marcato aumento dell'AUC della rifabutina, l'uso concomitante di rifabutina e ritonavir utilizzato come agente antiretrovirale è <b>controindicato</b> (vedere paragrafo 4.3). Nel caso di co-somministrazione con inibitori della proteasi selezionati associato a ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio della rifabutina a 150 mg tre volte la settimana. E' necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per le raccomandazioni specifiche. Si devono inoltre tenere in considerazione le linee guida ufficiali per il trattamento della tubercolosi nei pazienti HIV-positivi.			
Rifampicina	Sebbene la rifampicina può indurre il metabolismo di ritonavir, dati limitati indicano che quando alte dosi di ritonavir (600 mg due volte al giorno) sono co-somministrate con rifampicina, l'effetto induttore addizionale della rifampicina (pari a quello dello stesso ritonavir) è piccolo e può non avere un effetto clinico rilevante sui livelli di ritonavir in monoterapia ad alto dosaggio. L'effetto di ritonavir sulla rifampicina non è noto			
Voriconazolo	200 q12h	400 q12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	L'uso concomitante di ritonavir, come agente antiretrovirale, e voriconazolo è <b>controindicato</b> a causa della riduzione delle concentrazioni di voriconazolo (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di voriconazolo e ritonavir come potenziatore farmacocinetico deve essere evitata, a meno che una valutazione del rischio/beneficio nei riguardi del paziente non giustifichi l'impiego del voriconazolo.			
Atovaquone	Ritonavir, usato come antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, induce la glicuronidazione, come risultato di questa interazione è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici di atovaquone nel caso in cui venga co-somministrato con ritonavir.			
Bedaquilina	Nessuno studio di interazione solo con ritonavir è disponibile. In uno studio di interazione di bedaquilina monodose e dose multipla con lopinavir/ritonavir, l'AUC di bedaquilina risultava aumentata del 22%. Tale incremento è probabilmente dovuto al ritonavir e un effetto più pronunciato può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata. A causa del rischio di eventi avversi correlati alla bedaquilina, deve essere evitata la co-somministrazione. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda maggiore frequenza sia del monitoraggio elettrocardiografico che del monitoraggio delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bedaquilina).			
Claritromicina	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolita attivo 14-OH claritromicina			↓ 100%	↓ 99%

## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
Delamanid	<p>Vista l'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non sono necessarie riduzioni della dose di questo medicinale nei pazienti con funzionalità renale normale. Non devono essere somministrate dosi di claritromicina superiori ad 1 g al giorno in concomitanza a ritonavir, sia come agente antiretrovirale che come potenziatore farmacocinetico. Nei pazienti affetti da insufficienza renale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di claritromicina: nei pazienti che presentano una clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min, la dose deve essere ridotta del 50%, nei pazienti che presentano una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, la dose deve essere ridotta del 75%.</p> <p>Non sono disponibili studi di interazione con il solo ritonavir. In uno studio di interazione del farmaco su volontari sani di delamanid 100 mg due volte al giorno e lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno per 14 giorni, l'esposizione del metabolita di delamanid, DM-6705, era aumentata del 30%. A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc associato a DM-6705, se la co-somministrazione di delamanid con ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di delamanid).</p>			
Eritromicina, itraconazolo	<p>Ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, inibisce il CYP3A4 e come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di eritromicina e di itraconazolo. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate qualora eritromicina o itraconazolo vengano co-somministrati con ritonavir.</p>			
Chetoconazolo	200 al giorno	500 q12h	↑ 3,4 volte	↑ 55%
Sulfametossazolo/Trimetoprim <sup>2</sup>	800/160, dose singola	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
<p>Non è necessario un aggiustamento della dose di sulfametossazolo/trimetoprim in corso di concomitante terapia con ritonavir.</p>				
<b>Antipsicotici/Neurolettici</b>				
Clozapina, pimozide	<p>È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina o pimozide. Pertanto è <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).</p>			
Aloperidolo, risperidone, tioridazina	<p>Ritonavir, usato come agente antiretrovirale, inibisce probabilmente il CYP2D6; come risultato di tale interazione è atteso un incremento delle concentrazioni di aloperidolo, risperidone e tioridazina. Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate nel caso in cui tali medicinali vengano co-somministrati con ritonavir usato come agente antiretrovirale.</p>			
Lurasidone	<p>A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, le concentrazioni di lurasidone dovrebbero aumentare. La concomitante somministrazione di lurasidone è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>			
Quetiapina	<p>A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, è previsto un aumento delle concentrazioni di quetiapina. La somministrazione concomitante di Norvir e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina (vedere paragrafo 4.3).</p>			



## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
<b>Agonisti-β2 (lunga durata d'azione)</b>				
Salmeterolo			Ritonavir inibisce CYP3A4 e come risultato è previsto un aumento marcato delle concentrazioni plasmatiche di salmeterolo. Pertanto non ne è raccomandato un uso concomitante.	
<b>Calcio-antagonisti</b>				
Amlodipina, diltiazem, nifedipina			Ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4; come risultato di tale interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei calcio antagonisti. Si raccomanda pertanto un attento controllo degli effetti terapeutici ed avversi in caso di co-somministrazione di questi medicinali e ritonavir.	
<b>Antagonisti dell'endotelina</b>				
Bosentan			La co-somministrazione di bosentan e ritonavir può aumentare la concentrazione massima (C <sub>max</sub> ) di bosentan allo stato stazionario e l'AUC.	
Riociguat			Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. La co-somministrazione di riociguat con Norvir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di riociguat).	
<b>Derivati della Segale Cornuta o Ergotina</b>				
Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina			La co-somministrazione di ritonavir probabilmente determina un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati della segale cornuta. E' pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).	
<b>Agenti della motilità gastrointestinale</b>				
Cisapride			La co-somministrazione di ritonavir probabilmente determina un incremento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. E' pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).	
<b>Antivirali ad azione diretta contro HCV</b>				
Glecaprevir/pibrentasvir			Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B da parte di ritonavir.  La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e Norvir non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di innalzamenti delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.	

## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
<b>HCV Inibitori della Proteasi</b>				
Simeprevir	200 una volta al giorno	100 q12h	↑ 7,2 volte	↑ 4,7 volte
Ritonavir aumenta le concentrazioni plasmatiche di simeprevir come risultato dell'inibizione del CYP3A4. Non è raccomandata la co-somministrazione di ritonavir con simeprevir.				
<b>Inibitori della HMG Co-A - Reduttasi</b>				
Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina	<p>E' atteso un aumento marcato delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori della HMG-CoA- reduttasi che hanno un metabolismo dipendente in larga misura dal CYP3A, quali la lovastatina e la simvastatina, quando co-somministrati con ritonavir, usato sia come agente antiretrovirale sia come potenziatore farmacocinetico. Poiché gli aumenti delle concentrazioni di lovastatina e simvastatina possono esporre i pazienti ad un rischio maggiore di insorgenza di miopatie, compresa la rabdomiolisi, l'associazione di questi medicinali e ritonavir è <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3). Il metabolismo dell'atorvastatina dipende in misura minore dal CYP3A. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, in caso di co-somministrazione con ritonavir è stato osservato un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma potrebbe essere causato da una inibizione delle proteine di trasporto.</p> <p>Qualora atorvastatina o rosuvastatina vengano utilizzate insieme a ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, l'atorvastatina o la rosuvastatina devono essere somministrate al dosaggio più basso possibile. Il metabolismo della pravastatina e della fluvastatina non dipende dal CYP3A, per cui si presume che non si manifestino interazioni tra questi medicinali ed il ritonavir. Nei casi in cui sia necessario effettuare una terapia con un inibitore della HMG-CoA- reduttasi, si raccomanda di utilizzare pravastatina o fluvastatina.</p>			
<b>Contraccettivi ormonali</b>				
Etinil-estradiolo	50 microgrammi dose singola	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
Poiché ritonavir determina una riduzione delle concentrazioni di etinil-estradiolo, nel caso in cui si utilizzi ritonavir come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico è necessario ricorrere ad anticoncezionali di barriera od altri metodi contraccettivi non ormonali. È probabile che ritonavir alteri il profilo emorragico uterino e riduca l'efficacia dei contraccettivi contenenti estradiolo (vedere paragrafo 4.4).				
<b>Immunosoppressori</b>				
Ciclosporina, tacrolimus, everolimus	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4. Di conseguenza, si presume possa aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate nel caso in cui tali medicinali vengano co-somministrati con ritonavir.			
<b>Farmaci che modificano il profilo lipidico</b>				
Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano la concentrazione di lomitapide, causando un forte aumento dell'esposizione pari a circa 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A provocata da ritonavir, ci si aspetta che le concentrazioni di lomitapide aumentino. L'uso concomitante di Norvir con lomitapide è controindicato (vedere le informazioni prescrittive per lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).			
<b>Inibitori della fosfodiesterasi (PDE 5)</b>				
Avanafil	50 singola dose	600 q12h	↑ 13 volte	↑ 2,4 volte
L'uso concomitante di avanafil con ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3)				

## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
Sildenafil	100, dose singola	500 q12h	↑ 11 volte	↑ 4 volte
	La co-somministrazione di sildenafil per il trattamento della disfunzione erettile e ritonavir – come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico – richiede cautela e comunque in nessun caso le dosi di sildenafil devono superare 25 mg in 48 ore (vedere anche il paragrafo 4.4). La co-somministrazione di sildenafil e ritonavir è <b>controindicata</b> nei pazienti che presentano ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.3).			
Tadalafil	20, dose singola	200 q12h	↑ 124%	↔
	La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile e ritonavir-come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico - deve avvenire con la massima cautela a dosi ridotte non superiori a 10 mg ogni 72 ore, con attento monitoraggio delle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). Quando tadalafil è co-somministrato con ritonavir in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tadalafil.			
Vardenafil	5, dose singola	600 q12h	↑ 49 volte	↑ 13 volte
	L'uso concomitante di vardenafil con ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).			
<b>Sedativi/ipnotici</b>				
Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam somministrato per via orale e parenterale	<p>È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Midazolam viene ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La co-somministrazione di midazolam e Norvir potrebbe causare un forte aumento della concentrazione di questa benzodiazepina. Non sono stati svolti studi di interazione farmacologica sulla co-somministrazione di Norvir e benzodiazepine. In base ai dati ottenuti con gli altri inibitori del CYP3A4, si presume che le concentrazioni plasmatiche di midazolam risultino significativamente elevate quando midazolam viene somministrato per via orale. Di conseguenza, Norvir non deve essere co-somministrato con midazolam assunto per via orale (vedere il paragrafo 4.3), mentre si deve usare la massima cautela in caso di co-somministrazione di Norvir e midazolam qualora quest'ultimo venga assunto per via parenterale. I dati derivanti dalla co-somministrazione con midazolam somministrato per via parenterale e di altri inibitori della proteasi suggeriscono che i livelli plasmatici di midazolam possano aumentare di ben 3 - 4 volte. Nel caso in cui Norvir venga co-somministrato con midazolam per via parenterale, tale somministrazione deve avvenire in un reparto di terapia intensiva (Intensive Care Unit, ICU) o in ambienti simili in grado di assicurare un attento monitoraggio ed un'adeguata gestione clinica in caso di depressione respiratoria e/o di sedazione prolungata. Deve essere considerato un aggiustamento della dose di midazolam, soprattutto in caso di somministrazione di più di una dose di midazolam.</p>			
Triazolam	0,125 dose singola	200, 4 dosi	↑ >20 volte	↑ 87%
	È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di triazolam ed è pertanto <b>controindicata</b> (vedere paragrafo 4.3).			
Petidina	50 dose orale singola	500 q12h	↓ 62%	↓ 59%
metabolita Norpetidina			↑ 47%	↑ 87%
	L'uso di petidina e ritonavir è <b>controindicato</b> a causa dell'aumento delle concentrazioni del suo metabolita, la norpetidina, che esplica sia un'azione analgesica sia una funzione stimolante del SNC. Concentrazioni elevate di norpetidina possono aumentare il rischio di insorgenza degli effetti avversi a carico del SNC (ad esempio, crisi convulsive), vedere il paragrafo 4.3.			

### Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
Alprazolam	1, dose singola	200 q12h, 2 giorni 500 q12h, 10 giorni	↑ 2,5 volte  ↓ 12%	↔  ↓ 16%
Buspirone	<p>Il metabolismo di alprazolam è stato inibito dopo l'introduzione di ritonavir. Dopo impiego di ritonavir per 10 giorni, non si è osservato alcun effetto inibitore da parte di ritonavir. Pertanto è necessaria particolare cautela durante i primi giorni di co-somministrazione di alprazolam e ritonavir – come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico – prima che abbia il tempo di svilupparsi il meccanismo di induzione di alprazolam.</p> <p>Ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; di conseguenza, è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di buspirone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse nel caso in cui buspirone venga co-somministrato con ritonavir.</p>			

#### Medicinali ipnoinduttori

Zolpidem	5	200, 4 dosi	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem e ritonavir possono essere co-somministrati monitorandone attentamente gli eccessivi effetti sedativi.				

#### Prodotti per smettere di fumare

Bupropione	150	100 q12h	↓22%	↓21%
	150	600 q12h	↓66%	↓62%
<p>Bupropione è metabolizzato principalmente dal CYP2B6. E' attesa una diminuzione delle concentrazioni di bupropione quando co-somministrato con dosi ripetute di ritonavir. Si pensa che questi effetti siano dovuti all'induzione del metabolismo del bupropione. Comunque, poichè ritonavir ha anche dimostrato <i>in vitro</i> di inibire il CYP2B6, la dose raccomandata di bupropione non deve essere superata.</p> <p>Diversamente da quanto osservato in caso di somministrazione di ritonavir a lungo termine, non ci sono state interazioni significative con il bupropione nella somministrazione a breve termine di basse dosi di ritonavir (200 mg due volte al dì per 2 giorni), questa osservazione suggerisce che la riduzione delle concentrazioni di bupropione possa verificarsi diversi giorni dopo l'inizio della co-somministrazione di ritonavir.</p>				

## Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C <sub>max</sub> ) del Medicinale Co-somministrato
<b>Steroidi</b>				
Fluticasone propionato, budesonide, triamcinolone per via inalatoria, iniettabile o intranasale	<p>Nei pazienti sottoposti a terapia a base di ritonavir co-somministrato con fluticasone propionato inalato o nebulizzato sotto forma di spray nasale, è stata segnalata la comparsa di effetti sistemici da corticosteroidi tra cui la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (è stato notato che i livelli plasmatici di cortisolo hanno subito, nel corso dello studio effettuato, una diminuzione dell'86%); potrebbero verificarsi effetti simili anche nel caso in cui si usino altri corticosteroidi metabolizzati dal CYP3A, come, ad esempio, budesonide e triamcinolone. Di conseguenza, non è raccomandata la co-somministrazione di ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, e di questi glicocorticoidi a meno che i potenziali benefici derivanti dalla terapia combinata non risultino superiori al rischio di insorgenza degli effetti sistemici provocati dai corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Si deve considerare la possibilità di una riduzione della dose del glicocorticoide usato e, al tempo stesso, occorre monitorarne attentamente gli effetti locali e sistemici. In alternativa, si potrebbe passare all'uso di un altro glicocorticoide che non sia substrato per il CYP3A4 (come, ad esempio, il beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione della terapia a base di glicocorticoidi, potrebbe essere necessario effettuare la progressiva riduzione di dosaggio per un periodo più prolungato.</p>			
Desametasone	<p>Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; di conseguenza, è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche del desametasone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse qualora tale medicinale venga co-somministrato con ritonavir.</p>			
Prednisolone	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
<p>Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse in caso di co-somministrazione di prednisolone e ritonavir. L'AUC del metabolita prednisolone è aumentata del 37 e del 28%, rispettivamente dopo 4 e 14 giorni con ritonavir.</p>				

### Terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo

Levotiroxina	<p>Sono stati segnalati casi post-marketing indicativi di una potenziale interazione tra medicinali contenenti ritonavir e levotiroxina. Si deve monitorare l'ormone tireostimolante (TSH) in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di ritonavir.</p>			
<p>ND: Non determinato</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. In base ad un confronto con un gruppo parallelo</li> <li>4. Sulfametossazolo è stato somministrato contemporaneamente a trimetoprim.</li> </ol>				

Sono stati segnalati eventi cardiaci e neurologici in caso di co-somministrazione di ritonavir e disopiramide, mexiletina o nefazodone. Non si può escludere la possibilità che si tratti di interazioni farmacologiche.

Oltre alle interazioni elencate qui sopra, poichè ritonavir si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, deve essere considerata la possibilità di un aumento degli effetti terapeutici e tossici dovuti allo spostamento del legame proteico di altri medicinali assunti in concomitanza a ritonavir.

### Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

Informazioni importanti sulle interazioni farmacologiche che si possono verificare con ritonavir impiegato come potenziatore farmacocinetico sono contenute anche nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato.

#### *Inibitori di pompa protonica ed antagonisti del recettore istaminergico H<sub>2</sub>*

Gli inibitori di pompa protonica e gli antagonisti del recettore H<sub>2</sub> (ad es. omeprazolo o ranitidina) potrebbero diminuire le concentrazioni di inibitori della proteasi co-somministrati. Per le specifiche informazioni riguardanti l'impatto degli antiacidi co-somministrati, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico inibitore della proteasi co-somministrato. Sulla base dei risultati di interazione con inibitori della proteasi potenziati con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), è emerso che la co-somministrazione di omeprazolo o ranitidina non modifica in maniera significativa l'efficacia di ritonavir in quanto potenziatore farmacocinetico, nonostante una lieve modifica della sua esposizione (circa 6-18%).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Un grande numero di donne in gravidanza (6100 nati vivi) è stato esposto a ritonavir nel corso della gravidanza; tra queste, 2800 nati vivi sono stati esposti a ritonavir nel corso del primo trimestre. Questi dati si riferiscono in larga misura ad esposizioni in cui ritonavir è stato utilizzato in terapia combinata e non a dosi terapeutiche ma a dosi più basse da potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della proteasi. Questi dati indicano che non si è verificato un aumento del tasso di difetti alla nascita rispetto ai tassi di difetti alla nascita osservati nei sistemi di controllo di popolazione. I dati sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Norvir può essere utilizzato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

Ritonavir interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Di conseguenza, nel corso del trattamento, si deve ricorrere ad un metodo di contraccezione alternativo, efficace e sicuro.

### Allattamento

Un numero limitato di dati indica che ritonavir è presente nel latte materno.

Non ci sono informazioni sugli effetti di ritonavir nei bambini allattati al seno o sugli effetti del farmaco sulla produzione del latte. A causa della possibilità di: (1) trasmissione di HIV (in bambini HIV-negativi), (2) sviluppo di resistenza virale (in bambini HIV-positivi) e (3) gravi reazioni avverse nei bambini allattati al seno, le donne infette da HIV non devono allattare al seno per alcun motivo se stanno assumendo Norvir.

### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di ritonavir sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi di ritonavir sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Il capogiro è un effetto indesiderato noto di questo medicinale che deve essere tenuto in considerazione durante la guida di un'auto o l'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

#### *Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico*

Le reazioni avverse associate all'impiego di ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico dipendono dall'inibitore della proteasi specifico co-somministrato. Per informazioni sulle reazioni

avverse fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico inibitore della proteasi co-somministrato.

*Ritonavir usato come agente antiretrovirale*

Reazioni avverse dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing nei pazienti adulti

Le reazioni avverse più frequentemente riportate tra i pazienti trattati con ritonavir da solo o in combinazione con altri medicinali antiretrovirali sono state quelle gastrointestinali (tra cui diarrea, nausea, vomito, dolore addominale (superiore e inferiore), disturbi neurologici (compresa parestesia e parestesia orale) ed affaticamento/astenia.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse di intensità variabile da moderata a severa, aventi una possibile o probabile relazione con ritonavir. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli eventi riportati aventi frequenza non nota sono stati identificati mediante la sorveglianza post-marketing.

<b>Reazioni avverse osservate nel corso di studi clinici e post- marketing in pazienti adulti</b>		
<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Riduzione della conta dei globuli bianchi, riduzione dell'emoglobina, riduzione dei neutrofili, incremento degli eosinofili, trombocitopenia
	Non comune	Incremento dei neutrofili
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità inclusa orticaria ed edema del volto
	Raro	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, gotta, edema ed edema periferico, disidratazione (solitamente associata a sintomi gastrointestinali)
	Non comune	Diabete mellito
	Raro	Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disgeusia, parestesia orale e periferica, cefalea, capogiro, neuropatia periferica
	Comune	Insonnia, ansia, confusione, disturbo dell'attenzione, sincope, crisi convulsive
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
Patologie cardiache	Non comune	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, ipotensione inclusa ipotensione ortostatica, sensazione di freddo alle estremità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Faringite, dolore orofaringeo, tosse

<b>Reazioni avverse osservate nel corso di studi clinici e post- marketing in pazienti adulti</b>		
<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale (superiore ed inferiore), nausea, diarrea (anche grave con squilibrio elettrolitico), vomito, dispepsia
	Comune	Anoressia, flatulenza, ulcere orali, emorragia gastrointestinale, malattia da reflusso gastroesofageo, pancreatite
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite (incluso aumento di AST, ALT, GGT), aumento della bilirubinemia (incluso ittero)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Prurito, eruzione cutanea (incluso eritematosa e maculo-papulare)
	Comune	Acne
	Raro	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica (TEN)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia e dolore dorsale
	Comune	Miosite, rabdomiolisi, mialgia, miopatia/aumento della creatin-fosfochinasi
Patologie renali e urinarie	Comune	Aumento della minzione, danno renale (ad es. oliguria, creatinina elevata)
	Non comune	Insufficienza renale acuta
	Non nota	Nefrolitiasi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza inclusa astenia, rossore, sensazione di calore
	Comune	Febbre, calo ponderale
Esami diagnostici	Comune	Incremento delle amilasi, riduzione della tiroxina libera e totale
	Non comune	Iperglicemia, ipermagnesemia, incremento della fosfatasi alcalina

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Incrementi nelle transaminasi epatiche fino a 5 volte il limite superiore della norma, epatite clinicamente manifesta ed ittero sono stati riscontrati in pazienti in trattamento con ritonavir da solo o in associazione con altri antiretrovirali.

#### Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio (vedere paragrafo 4.4).



In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in terapia con ritonavir hanno manifestato pancreatite, compresi coloro che hanno sviluppato ipertrigliceridemia, in alcuni casi con esito fatale. Pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato possono essere a rischio di ipertrigliceridemia e pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo a CART. La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza di Norvir nei bambini dai 2 anni di età è simile a quello visto negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

L'esperienza di sovradosaggio acuto di ritonavir nell'uomo è limitata. Un paziente arruolato in una sperimentazione clinica ha assunto 1500 mg di ritonavir/die per due giorni ed ha riportato parestesia, risolta dopo la diminuzione della dose. È stato segnalato un caso di insufficienza renale con eosinofilia.

I segni di tossicità osservati negli animali (topi e ratti) comprendono ridotta attività, atassia, dispnea e tremori.

### Gestione

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da ritonavir. Il trattamento deve consistere in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. A causa delle caratteristiche di solubilità e della possibilità di eliminazione attraverso l'intestino, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con lavanda gastrica e con somministrazione di carbone vegetale attivo. Poiché ritonavir è ampiamente metabolizzato dal fegato ed è fortemente legato alle proteine plasmatiche, e' improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del medicinale.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori delle proteasi codice ATC: J05AE03

### Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

Il potenziamento farmacocinetico realizzato da ritonavir si basa sull'attività esercitata da questo medicinale quale potente inibitore del metabolismo mediato dal CYP3A. L'entità del potenziamento è correlata al ciclo metabolico dell'inibitore della proteasi co-somministrato e all'impatto che l'inibitore della proteasi co-somministrato ha sul metabolismo di ritonavir. L'inibizione massima del metabolismo dell'inibitore della proteasi co-somministrato viene generalmente raggiunta somministrando ritonavir a dosi comprese tra 100 mg al giorno e 200 mg due volte al giorno e dipende dall'inibitore della proteasi co-somministrato. Per ulteriori informazioni sull'effetto di ritonavir sul metabolismo dell'inibitore della proteasi co-somministrato, vedere il paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico inibitore della proteasi utilizzato.

### Ritonavir usato come agente antiretrovirale

Ritonavir è un inibitore peptidomimetico delle aspartil proteasi di HIV-1 e HIV-2, attivo per via orale. L'inibizione della proteasi di HIV rende l'enzima incapace di trasformare il precursore poliproteico gag-pol, con conseguente produzione di particelle di HIV di morfologia immatura, incapaci di iniziare nuovi cicli di infezione. Ritonavir ha un'affinità selettiva per la proteasi di HIV ed ha una bassa attività inibente nei confronti delle aspartil proteasi dell'uomo.

Ritonavir è stato il primo inibitore della proteasi (approvato nel 1996) per il quale è stata dimostrata l'efficacia in uno studio con endpoint clinici. Tuttavia, grazie alle sue caratteristiche proprietà di inibizione metabolica, l'impiego prevalente di ritonavir nella pratica clinica è quello di potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della proteasi (vedere paragrafo 4.2).

### Effetti sull'Elettrocardiogramma

L'intervallo QTcF è stato valutato in uno studio randomizzato controllato verso placebo e farmaco attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno) e crossover, condotto su 45 soggetti sani adulti, nel corso del quale sono state eseguite 10 misurazioni nell'arco delle 12 ore nel Giorno 3. La differenza media massima (margine superiore di confidenza al 95%) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo per il ritonavir 400 mg due volte al giorno è risultata pari a 5,5 (7,6). Nel Giorno 3 l'esposizione di ritonavir è risultata approssimativamente 1,5 volte più elevata di quella osservata allo stato stazionario con 600 mg due volte al dì. Nessun soggetto ha presentato un aumento del QTcF  $\geq$  60 msec rispetto al basale o un intervallo QTcF superiore alla soglia, potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico, di 500 msec.

Nel Giorno 3 dello stesso studio è stato osservato un modesto prolungamento dell'intervallo PR nei soggetti che assumevano ritonavir. Le variazioni medie rispetto al basale nell'intervallo PR erano comprese tra 11,0 e 24,0 msec nell'intervallo di 12 h post-dose. La misurazione massima dell'intervallo PR è stata di 252 msec e non sono stati osservati blocchi cardiaci di secondo o terzo grado (vedere paragrafo 4.4).

### Resistenza

Sono stati selezionati ceppi di HIV-1 resistenti a ritonavir *in vitro* e sono stati isolati a partire dai pazienti trattati con dosi terapeutiche di ritonavir.

La riduzione dell'attività antiretrovirale di ritonavir è principalmente associata alle mutazioni della proteasi V82A/F/T/S e I84V. Anche l'accumulo di altre mutazioni nel gene della proteasi (comprese quelle in posizione 20, 33, 36, 46, 54, 71, e 90) può contribuire alla resistenza a ritonavir. In genere, con l'accumularsi delle mutazioni associate a resistenza al ritonavir, si può verificare una riduzione della sensibilità agli altri inibitori della proteasi per il fenomeno della resistenza crociata. Per avere informazioni specifiche sulle mutazioni del gene della proteasi associate a ridotta risposta a questi medicinali si consultino il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli altri inibitori della proteasi e gli aggiornamenti continui della letteratura sull'argomento.

## Dati clinici farmacodinamici

Gli effetti di ritonavir (somministrato in monoterapia o in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui marker biologici di patologia, quali la conta dei CD4 e la carica virale, sono stati valutati in vari studi condotti su pazienti con infezione da HIV-1. Gli studi più importanti sono elencati di seguito.

### *Uso in Adulti*

In uno studio clinico controllato, concluso nel 1996, ove la terapia con ritonavir è stata aggiunta alla terapia antiretrovirale di base in pazienti con infezione da HIV-1, ampiamente trattati in precedenza con analoghi nucleosidici e con conta di CD4 basale  $\leq 100$  cellule/ $\mu$ l, è stata dimostrata una riduzione della mortalità e della incidenza di eventi clinici che definiscono l'AIDS. Dopo 16 settimane di terapia, la variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base è stata di  $-0,79 \log_{10}$  (diminuzione media massima:  $1,29 \log_{10}$ ) nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a  $-0,01 \log_{10}$  nel gruppo di controllo. Gli analoghi nucleosidici più frequentemente utilizzati in questo studio sono stati zidovudina, stavudina, didanosina e zalcitabina.

In uno studio clinico concluso nel 1996, che ha reclutato pazienti con infezione da HIV-1 in stadio meno avanzato (valori di CD4 compresi tra 200 e 500 cellule/ $\mu$ l), e che non avevano ricevuto precedente terapia antiretrovirale, il ritonavir utilizzato in monoterapia o in associazione con zidovudina ha ridotto la carica virale plasmatica ed ha determinato un aumento della conta dei CD4. La variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base, in 48 settimane di trattamento, è stata di  $-0,88 \log_{10}$  nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a  $-0,66 \log_{10}$  nel gruppo trattato con ritonavir+zidovudina e  $-0,42 \log_{10}$  nel gruppo trattato con sola zidovudina.

Il prosieguo della terapia con ritonavir deve essere valutato sulla base della carica virale a causa del possibile rischio di insorgenza di resistenza virale, come descritto al paragrafo 4.1.

### *Uso pediatrico*

In uno studio in aperto conclusosi nel 1998, su bambini infetti da HIV, in condizioni cliniche stabili, dopo 48 settimane di trattamento, c'è stata una differenza significativa ( $p = 0,03$ ) nei livelli di RNA rilevabili a favore di un regime triplo (ritonavir, zidovudina e lamivudina).

In uno studio completato nel 2003, 50 bambini infetti da HIV-1, di età compresa tra 4 settimane e 2 anni, che non erano mai stati precedentemente trattati con inibitori della proteasi e con lamivudina, hanno assunto ritonavir a dosaggio pari a 350 o a 450 mg/m<sup>2</sup> ogni 12 ore, somministrato in associazione a 160 mg/m<sup>2</sup> di zidovudina ogni 8 ore ed a 4 mg/kg di lamivudina ogni 12 ore. All'analisi intent-to-treat, il 72% e 36% dei soggetti hanno raggiunto rispettivamente valori di RNA di HIV-1  $\leq 400$  copie/ml alla 16<sup>a</sup> settimana ed alla 104<sup>a</sup> settimana. La risposta è risultata simile per entrambi i regimi di dosaggio e per le diverse classi di età.

In uno studio completato nel 2000, 76 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 12 anni, infetti da HIV-1 che non erano stati precedentemente trattati con inibitore della proteasi nè con lamivudina e/o stavudina hanno assunto ritonavir a dosaggio pari a 350 o 450 mg/m<sup>2</sup> ogni 12 ore somministrato in associazione a lamivudina e stavudina. All'analisi intent-to-treat il 50% e il 57% dei soggetti nei gruppi di dosaggio di 350 e 450 mg/m<sup>2</sup> rispettivamente, ha raggiunto valori di RNA di HIV-1  $\leq 400$  copie/ml alla 48<sup>a</sup> settimana.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Poichè non esiste una formulazione parenterale di ritonavir, non sono state determinate l'entità di assorbimento e la biodisponibilità del farmaco. La farmacocinetica di ritonavir durante regimi a dosaggio multiplo è stata studiata in volontari adulti infetti da HIV non a digiuno. Dopo somministrazioni multiple, l'accumulo di ritonavir è risultato lievemente inferiore rispetto ai valori

previsti dagli studi con dosi singole, a causa di un aumento dose-dipendente e correlato al tempo della clearance apparente (Cl/F).

Le concentrazioni di valle di ritonavir diminuiscono nel tempo, probabilmente a causa dell'induzione enzimatica, ma si è osservata una stabilizzazione entro la fine della seconda settimana. Il tempo necessario per raggiungere la concentrazione di picco ( $T_{max}$ ) è rimasto costante, con valori di circa 4 ore con incremento della dose. La clearance renale è risultata in media inferiore a 0,1 l/ora e si è dimostrata relativamente costante con tutto il range di dosaggi studiati.

La seguente tabella riporta i parametri farmacocinetici osservati nel corso dei vari regimi posologici studiati somministrando ritonavir da solo. Le concentrazioni plasmatiche di ritonavir dopo somministrazione di una singola dose da 100 mg in compressa sono simili alla dose da 100 mg in capsula molle in condizioni di alimentazione.

	<b>Regime Posologico di Ritonavir</b>									
	100 mg volta giorno	una al giorno <sup>1</sup>	100 mg volte	due al giorno <sup>1</sup>	200 mg volta giorno	una al giorno	200 mg volte giorno	due al giorno	600 mg volte giorno	due al giorno
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	0,84 $\pm$ 0,39		0,89		3,4 $\pm$ 1,3		4,5 $\pm$ 1,3		11,2 $\pm$ 3,6	
$C_{min}$ ( $\mu$ 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 <sub>12 o 24</sub> ( $\mu$ 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 to 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	

<sup>1</sup> I valori sono espressi sotto forma di medie geometriche. Nota: ritonavir è stato somministrato dopo i pasti in tutti i casi sopraelencati.

#### Effetti del cibo sull'assorbimento orale

Il cibo diminuisce leggermente la biodisponibilità di Norvir compresse. La somministrazione di una singola dose di Norvir 100 mg compresse con un pasto moderatamente grasso (857 kcal, 31% delle calorie dai grassi) o un pasto ad alto tenore di grassi (907 kcal, 52% delle calorie dai grassi) era associata ad un decremento medio del 20-23% nella AUC e nella  $C_{max}$  del ritonavir.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente ( $V_B/F$ ) di ritonavir è pari a circa 20 - 40 l dopo una dose singola di 600 mg. Il legame proteico del ritonavir nel plasma umano è pari a circa 98 - 99% ed è per tutto l'intervallo di concentrazione compreso tra 1,0 e 100  $\mu$ g/ml. Ritonavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa 1-umana (AAG) che all'albumina sierica umana con affinità sovrapponibile.

Gli studi di distribuzione tissutale con ritonavir marcato  $C^{14}$  nei ratti hanno dimostrato che ritonavir si concentra con valori massimi in fegato, ghiandole surrenali, pancreas, reni e tiroide. Il rapporto tessuto/plasma di circa 1, misurato nei linfonodi del ratto, suggerisce che il ritonavir si distribuisce nei tessuti linfatici. Il ritonavir penetra nel cervello in quantità minima.

#### Biotrasformazione

È stato osservato che il ritonavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, soprattutto dall'isoenzima CYP3A4 e in misura minore dall'isoenzima CYP2D6. Gli studi eseguiti sugli animali e le sperimentazioni *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che ritonavir subisce soprattutto un metabolismo di tipo ossidativo. Nell'uomo sono stati evidenziati quattro metaboliti di ritonavir. Il metabolita dell'ossidazione, l'isopropiltiazolo (M-2) è il principale, ed esplica un'attività antivirale simile a quella del medicinale originario. Tuttavia, l'AUC del metabolita M-2 è risultata pari a circa il 3% dell'AUC del medicinale originario.

E' stato dimostrato che ritonavir a basse dosi esercita effetti marcati sulla farmacocinetica degli altri inibitori della proteasi (e degli altri prodotti metabolizzati dal CYP3A4) e che gli altri inibitori della proteasi possono influenzare la farmacocinetica di ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

### Eliminazione

Gli studi condotti sull'uomo con ritonavir radiomarcato hanno dimostrato che l'eliminazione di ritonavir avviene principalmente mediante il sistema epatobiliare; circa l'86% del ritonavir radiomarcato è stato rinvenuto nelle feci, e si presume che parte di questo prodotto recuperato sia probabilmente ritonavir non assorbito. In questi studi, l'eliminazione per via renale non è risultata la via di eliminazione principale di ritonavir. Tali osservazioni sono risultate conformi a quelle effettuate negli studi sugli animali.

### Popolazioni speciali

Non sono state evidenziate differenze clinicamente significative di AUC o  $C_{max}$  tra uomini e donne. I parametri farmacocinetici di ritonavir non sono risultati associati in maniera statisticamente significativa con il peso corporeo o con la massa corporea magra. Le esposizioni plasmatiche di ritonavir in pazienti di età compresa tra i 50 ed i 70 anni quando è stato dosato a 100 mg in associazione a lopinavir o a dosi più elevate, senza la somministrazione concomitante di altri inibitori della proteasi, sono simili a quelle osservate nei giovani adulti.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

Dopo dosaggio multiplo di ritonavir in volontari sani (500 mg due volte al giorno) ed in soggetti con insufficienza epatica da lieve a moderata (Classe A e B di Child Pugh, 400 mg due volte al giorno) l'esposizione a ritonavir dopo normalizzazione della dose non era significativamente differente nei due gruppi.

#### *Pazienti affetti da insufficienza renale*

I parametri farmacocinetici di ritonavir non sono stati studiati nei pazienti affetti da insufficienza renale. Tuttavia, poiché la clearance renale di ritonavir è trascurabile, si presume che nei pazienti affetti da insufficienza renale, non si debbano verificare variazioni della clearance corporea totale.

#### *Pazienti pediatrici*

Sono stati valutati i parametri farmacocinetici allo stato stazionario in bambini infetti da HIV di età superiore a 2 anni, che hanno assunto dosi comprese tra 250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno a 400 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno. Le concentrazioni di ritonavir ottenute dopo assunzione di ritonavir 350-400 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno nei pazienti pediatrici sono paragonabili a quelle ottenute in soggetti adulti che hanno assunto ritonavir 600 mg (approssimativamente 330 mg/m<sup>2</sup>) due volte al giorno. Tra i vari gruppi di dosaggio, la clearance orale di ritonavir (CL/F/m<sup>2</sup>) è risultata essere 1,5 – 1,7 volte più rapida nei pazienti pediatrici di età superiore a 2 anni rispetto ai soggetti adulti.

I parametri farmacocinetici di ritonavir sono stati valutati allo stato stazionario nei bambini infetti da HIV di età inferiore a 2 anni che hanno assunto dosi comprese tra 350 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno e 450 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno. In questo studio, le concentrazioni di ritonavir sono risultate estremamente variabili ed alquanto più basse di quelle ottenute negli adulti che hanno assunto dosaggi di 600 mg (circa 330 mg/m<sup>2</sup>) due volte al giorno. Tra i vari gruppi di dosaggio, la clearance orale di ritonavir (CL/F/m<sup>2</sup>) è diminuita con l'età con valori medi pari a 9,0 L/ora/ m<sup>2</sup> nei bambini di età inferiore ai 3 mesi, a 7,8 L/ora/ m<sup>2</sup> nei bambini di età compresa tra i 3 mesi e i 6 mesi ed a 4,4 L/ora/ m<sup>2</sup> nei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su animali hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la retina, la ghiandola tiroidea ed il rene. Le alterazioni epatiche riguardano gli elementi epatocellulari, biliari e fagocitici e sono state associate ad aumento degli enzimi epatici. Iperplasia dell'epitelio del pigmento retinico e degenerazione retinica sono state evidenziate in tutti gli studi su roditori condotti con ritonavir, ma non sono state riscontrate nei cani. Evidenze ultrastrutturali suggeriscono che queste alterazioni retiniche possano essere secondarie a fosfolipidosi. Tuttavia gli studi clinici non hanno evidenziato modificazioni oculari indotte dal farmaco nell'uomo. Tutte le alterazioni tiroidee sono risultate reversibili dopo interruzione del trattamento con ritonavir. Le sperimentazioni cliniche nell'uomo non hanno rivelato alterazioni clinicamente significative nei test di

funzionalità della tiroide. Modificazioni renali, comprendenti degenerazione tubulare, infiammazione cronica e proteinuria, sono state evidenziate nei ratti. Si pensa che esse siano attribuibili a malattie spontanee specie-specifiche. Inoltre, non sono state rilevate anomalie renali clinicamente significative nel corso di sperimentazioni cliniche.

La tossicità a carico dello sviluppo osservata nei ratti (letalità embrionale, riduzione del peso corporeo fetale, ritardi nell'ossificazione ed alterazioni viscerali, tra cui ritardo della discesa dei testicoli) si è verificata soprattutto a dosi tossiche per la madre. La tossicità a carico dello sviluppo nei conigli (letalità embrionale, riduzione delle dimensioni dei cuccioli e riduzione del peso corporeo fetale) si è verificata a dosi letali per la madre.

Ritonavir non si è dimostrato mutageno o clastogeno in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames su *S. typhimurium* ed *E. coli*, il test del linfoma murino, il test del micronucleo ed i test di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

Gli studi a lungo termine con ritonavir sulla carcinogenicità in topi e ratti hanno evidenziato una potenzialità oncogenica specifica per queste specie, ma nessuna rilevanza per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compressa:

Copovidone  
Sorbitan laurato  
Calcio fosfato dibasico anidro  
Silice colloidale anidra  
Sodio stearil fumarato

#### Rivestimento:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Idrossipropilcellulosa  
Talco  
Silice colloidale anidra  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Norvir compresse è fornito in flaconi bianchi di polietilene ad alta densità (HDPE) chiusi con un tappo in polipropilene.

Norvir compresse è disponibile in tre presentazioni:

- 1 flacone da 30 compresse
- 1 flacone da 60 compresse
- Confezione multipla contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/016/005  
EU/1/96/016/006  
EU/1/96/016/007

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 Agosto 1996  
Data del rinnovo più recente: 26 Agosto 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

*Comprese rivestite con film e polvere per sospensione orale*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

*Solo per la Polvere per sospensione orale*

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se le date per la presentazione dello PSUR e del RMP aggiornato coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**NORVIR POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE - Astuccio contenente 30 bustine contenenti ciascuna 100 mg di ritonavir**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Norvir 100 mg polvere per sospensione orale  
ritonavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni bustina contiene 100 mg di ritonavir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 bustine di polvere per sospensione orale  
L'astuccio contiene anche 1 bicchiere dosatore per la miscelazione e 2 siringhe per il dosaggio orale

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/016/009

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Norvir 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**NORVIR POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE - etichetta della bustina**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Norvir 100 mg polvere per sospensione orale  
ritonavir  
Uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

100 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**NORVIR COMPRESSE RIVESTITE CON FILM ASTUCCIO CON BLUE BOX**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Norvir 100 mg compresse rivestite con film  
ritonavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 100 mg di ritonavir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale  
Norvir compresse deve essere assunto con il cibo.  
Le compresse devono essere ingoiate per intero e non vanno masticate, divise o frantumate.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

Chiusura a prova di bambino

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nel contenitore originale in modo da proteggere dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Norvir 100 mg compresse

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****NORVIR COMPRESSE RIVESTITE CON FILM testo etichetta del flacone****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Norvir 100 mg compresse rivestite con film  
ritonavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 100 mg di ritonavir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, OVE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**Conservare nel flacone originale**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

Non pertinente.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO O SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**NORVIR COMPRESSE RIVESTITE CON FILM– confezione multipla contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film con blue box**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Norvir 100 mg compresse rivestite con film  
ritonavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 100 mg di ritonavir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale  
Norvir compresse deve essere assunto con il cibo.  
Le compresse devono essere ingoiate intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

Chiusura a prova di bambino

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nel contenitore originale in modo da proteggere dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/016/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Norvir 100 mg compresse

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**NORVIR COMPRESSE RIVESTITE CON FILM TESTO ETICHETTA DEL FLACONE – 3 FLACONI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Norvir 100 mg compresse rivestite con film  
ritonavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 100 mg di ritonavir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nel flacone originale

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/016/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

Non pertinente.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Norvir 100 mg polvere per sospensione orale ritonavir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei o il bambino.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Norvir e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Norvir
3. Come prendere Norvir
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Norvir
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Norvir e a cosa serve**

Norvir contiene il principio attivo ritonavir. Norvir è un inibitore dell'enzima proteasi impiegato per controllare l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) che causa la sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS). Norvir viene prescritto per essere utilizzato in associazione ad altri medicinali anti-HIV (antiretrovirali) per controllare l'infezione da HIV. Il medico discuterà con lei la associazione ottimale di farmaci per il suo caso.

Norvir è utilizzato da bambini di 2 anni di età o oltre, adolescenti e adulti che sono stati infettati con HIV,.

#### **2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Norvir**

##### **Non prenda Norvir**

- se è allergico a ritonavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Norvir (elencati al paragrafo 6).
- se ha una grave malattia del fegato.
- se al momento sta assumendo uno dei seguenti medicinali:
  - astemizolo o terfenadina (comunemente utilizzati per il trattamento di sintomi allergici – questi medicinali possono essere acquistati senza prescrizione medica);
  - amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina (utilizzati per correggere il battito cardiaco irregolare);
  - diidroergotamina, ergotamina (utilizzati per il trattamento di emicrania e cefalea);
  - ergonovina, metilergonovina (utilizzati per interrompere emorragie eccessive che possono verificarsi durante il parto o aborto);
  - clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam o midazolam orale (somministrato per via orale) (utilizzati per alleviare i disturbi del sonno e/o dell'ansia);
  - clozapina, pimozide (utilizzati per il trattamento dei pensieri o sentimenti anormali);
  - quetiapina (utilizzata per il trattamento della schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore);



- lurasidone (utilizzato per il trattamento della depressione);
- ranolazina (utilizzata per il trattamento del dolore cronico al petto [angina]);
- petidina, piroxicam, propossifene (utilizzati per il sollievo del dolore);
- cisapride (utilizzato per alleviare alcuni problemi di stomaco);
- rifabutina (utilizzato per prevenire/trattare alcune infezioni)\*;
- voriconazolo (utilizzato per trattare le infezioni fungine)\*;
- simvastatina, lovastatina (utilizzati per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue);
- neratinib (utilizzato per il trattamento del cancro al seno);
- lomitapide (utilizzato per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue);
- alfuzosina (utilizzata per trattare l'iperplasia prostatica benigna);
- acido fusidico (utilizzato per trattare infezioni batteriche);
- sildenafil se soffre di una malattia ai polmoni chiamata ipertensione arteriosa polmonare che causa difficoltà respiratorie. I pazienti senza questa malattia possono usare sildenafil per l'impotenza (disfunzione erettile) sotto la supervisione del medico (vedere paragrafo **Altri medicinali e Norvir**);
- avanafil o vardenafil (utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile);
- colchicina (usata per trattare la gotta) se ha problemi renali o di fegato (vedere paragrafo **Altri medicinali e Norvir**);
- prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) potrebbero interrompere l'efficacia di Norvir. L'erba di S. Giovanni è spesso contenuta in prodotti da erboristeria che possono essere acquistati senza prescrizione medica.

\* Il medico può decidere di farle assumere rifabutina e/o voriconazolo con Norvir al dosaggio di potenziatore farmacocinetico (dosaggio più basso), ma Norvir a pieno dosaggio non deve essere assunto insieme con questi due medicinali.

Se al momento è in terapia con uno di questi medicinali, chieda al medico se può utilizzare un altro medicinale durante il periodo di assunzione di Norvir.

Legga anche l'elenco dei medicinali sotto "Altri medicinali e Norvir" per l'uso con alcuni di questi medicinali che richiedono cure particolari.

### **Avvertenze e precauzioni**

Chieda al medico prima di prendere Norvir.

### **Informazioni importanti**

- Se Norvir è assunto in associazione ad altri medicinali antiretrovirali, è importante che legga attentamente anche il foglio illustrativo fornito insieme a questi medicinali. In questi fogli illustrativi possono essere contenute ulteriori informazioni riguardanti le situazioni in cui è meglio evitare l'uso di Norvir. Nel caso in cui abbia qualsiasi ulteriore domanda su Norvir (ritonavir) o sugli altri medicinali che le sono stati prescritti, chieda al medico o al farmacista.
- Norvir non è una cura per l'infezione da HIV o AIDS.
- Le persone che prendono Norvir possono ancora sviluppare infezioni o altre malattie associate con l'infezione da HIV o AIDS. Pertanto è importante che rimanga sotto la supervisione del medico mentre sta prendendo Norvir.
- Lei può ancora trasmettere l'HIV durante l'assunzione di questo medicinale, sebbene il rischio sia diminuito dalla terapia antiretrovirale efficace. Discuta con il medico le precauzioni necessarie per evitare il contagio di altre persone.

### **Informi il medico se ha/ ha avuto:**

- Una storia di **malattia del fegato**.
- **Epatite B o C** e sta assumendo terapia antiretrovirale combinata, in quanto è esposto ad un rischio maggiore di reazioni gravi e che possono portare alla morte per gli effetti sul fegato.

Potrebbe essere necessario effettuare analisi del sangue più frequenti per verificare la funzionalità del fegato.

- **Emofilia**, in quanto sono stati segnalati casi di incremento degli episodi emorragici (sanguinamenti) nei pazienti con emofilia ed in terapia con questo tipo di medicinali (inibitori della proteasi). Non è ancora nota la ragione per cui si verifichi tale condizione. Potrebbe aver bisogno di una dose maggiore di fattore VIII per tenere sotto controllo gli episodi emorragici.
- **Disfunzione erettile**, in quanto i medicinali usati per trattare la disfunzione erettile possono causare abbassamento della pressione del sangue e prolungata erezione.
- **Diabete**, in quanto sono stati segnalati casi di peggioramento o comparsa di diabete (diabete mellito) in alcuni pazienti in terapia con inibitori della proteasi.
- **Disturbi renali**, poichè il medico potrebbe aver bisogno di controllare la dose degli altri medicinali (come gli inibitori della proteasi).

#### **Informi il medico in caso si manifestino:**

- **Diarrea o vomito** che non danno segno di miglioramento (persistenti), in quanto questa condizione può ridurre l'efficacia dei medicinali che sta assumendo.
- **Sensazione di malessere** (nausea), **vomito o dolori di stomaco**, in quanto possono essere segni di infiammazione al pancreas (pancreatite). Alcuni pazienti che prendono Norvir possono sviluppare gravi problemi a carico del pancreas. In caso di comparsa di questi sintomi, informi il medico il più rapidamente possibile.
- **Sintomi di infezione** – informi immediatamente il medico. In alcuni pazienti con infezione da HIV avanzata (AIDS) subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV potrebbe verificarsi la comparsa di segni e sintomi di infezioni contratte in passato di cui non si è a conoscenza. Si ritiene che tali sintomi siano attribuibili ad un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo che diventa in grado di combattere tali infezioni. In aggiunta alle infezioni opportunistiche, dopo l'assunzione di medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV possono anche verificarsi malattie autoimmuni (una condizione che si verifica quando il sistema immunitario attacca i tessuti sani del corpo). Le malattie autoimmuni possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o qualsiasi altro sintomo come debolezza muscolare, debolezza che inizia dalle mani e dai piedi e si dirama lungo il busto del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi il medico immediatamente per richiedere il necessario trattamento.
- **Rigidità e dolore alle articolazioni** (specialmente all'anca, ginocchio e spalla) e difficoltà nei movimenti, informi il medico, poichè questo potrebbe essere un sintomo di un problema che può distruggere il tessuto osseo (osteonecrosi). Alcuni pazienti che assumono un certo numero e tipo di medicinali antiretrovirali possono sviluppare questa malattia.
- **Dolore muscolare, dolorabilità o debolezza**, particolarmente in associazione ad una terapia antiretrovirale che include inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. In rari casi questi disordini muscolari sono stati gravi (vedere paragrafo 4 **Possibili effetti indesiderati**).
- **Capogiro, sensazione di testa vuota, svenimenti o battito cardiaco anormale**. Alcuni pazienti che assumono Norvir possono manifestare cambiamenti nell'elettrocardiogramma (ECG). Riferisca al medico se ha un difetto cardiaco o un difetto di conduzione.
- Qualora abbia altri dubbi in merito alla sua salute, ne discuta con il medico nel più breve tempo possibile.

#### **Bambini e adolescenti**

Norvir non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

#### **Altri medicinali e Norvir**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali che non necessitano di prescrizione. Esistono alcuni medicinali che non possono essere assolutamente presi in associazione a Norvir. Questi medicinali

sono elencati sopra al paragrafo 2, alla voce “Non prenda Norvir”. Esistono alcuni medicinali che possono essere usati solo in alcune circostanze come di seguito descritto.

Le seguenti precauzioni si applicano quando Norvir è assunto a dosaggio pieno. Tuttavia, queste precauzioni possono valere anche nel caso in cui Norvir sia assunto al dosaggio di potenziatore farmacocinetico (dosaggio più basso) con altri medicinali.

**Informi il medico se sta prendendo uno qualsiasi dei medicinali di sotto elencati, poichè in questi casi è necessario prestare particolare attenzione.**

- **Sildenafil o tadalafil** per l’impotenza (disfunzione erettile). E’ necessario ridurre il dosaggio di questi medicinali per evitare abbassamento della pressione sanguigna e prolungata erezione. Non deve prendere Norvir con sildenafil nel caso in cui soffra anche di ipertensione arteriosa polmonare (vedere anche il paragrafo 2. **Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Norvir**). Informi il medico se sta prendendo tadalafil per l’ipertensione arteriosa polmonare.
- **Colchicina** (per la gotta) in quanto Norvir può aumentare i livelli di questo medicinale nel sangue. Non deve prendere Norvir con colchicina nel caso in cui soffra di problemi renali o di fegato (vedere anche ‘**Non prenda Norvir**’ sopra).
- **Digossina** (medicinale per il cuore). Il medico può avere necessità di aggiustare la dose di digossina e monitorarla mentre sta prendendo digossina e Norvir in modo da evitare problemi cardiaci.
- **Contraccettivi ormonali** contenenti etinilestradiolo, in quanto Norvir può ridurre l’efficacia di questi medicinali. Si raccomanda di utilizzare in alternativa il profilattico o altri metodi contraccettivi non-ormonali. Nel caso in cui assuma questo tipo di contraccettivo ormonale in associazione a Norvir può notare la comparsa di emorragie (sanguinamenti) uterine irregolari.
- **Atorvastatina o rosuvastatina** (per il colesterolo alto). Norvir può aumentare i livelli di questi medicinali nel sangue. Chieda al medico prima di prendere qualsiasi medicinale che riduce il colesterolo con Norvir (vedere anche “**Non prenda Norvir**” sopra).
- **Steroidi** (ad es. desametasone, fluticasone propionato, prednisolone, triamcinolone), in quanto Norvir può aumentare i livelli di questi medicinali nel sangue, ciò può portare a sviluppare la sindrome di Cushing (comparsa di faccia tonda) e alla riduzione della produzione dell’ormone cortisolo. Il medico potrebbe decidere di ridurre il dosaggio degli steroidi o controllare i suoi effetti indesiderati con maggiore attenzione.
- **Trazodone** (per la depressione). Nel caso in cui sia somministrato in associazione a Norvir si possono verificare effetti indesiderati come nausea, capogiro, bassa pressione sanguigna e debolezza.
- **Rifampicina e saquinavir** (per la tubercolosi e HIV, rispettivamente), in quanto possono causare gravi danni al fegato se assunti con Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (usato per l’ipertensione arteriosa polmonare), in quanto Norvir può aumentare i livelli di questi medicinali nel sangue.

Esistono altri medicinali che non possono essere presi insieme a Norvir poiché i loro effetti potrebbero aumentare o diminuire se assunti insieme. In alcuni casi, il medico potrebbe ritenere necessario eseguire degli esami, modificarne il dosaggio o monitorare la situazione con una certa regolarità. Informi il medico se sta prendendo qualsiasi altro medicinale acquistabile con o senza prescrizione medica, compresi i prodotti a base di piante medicinali, ma è particolarmente importante menzionare i seguenti medicinali:

- amfetamina o derivati dell’amfetamina;
- antibiotici (ad es. eritromicina, claritromicina);
- antitumorali (ad es. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina);
- medicinali usati per il trattamento di un basso numero di piastrine nel sangue (ad es. fostamatinib);
- anticoagulanti (ad es. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);

- antidepressivi (ad es. amitriptilina, desipramina, fluoxetina, imipramina, nefazodone, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone);
- antifungini (ad es. chetoconazolo, itraconazolo);
- antistaminici (ad es. loratidina, fexofenadina);
- antiretrovirali compresi gli inibitori della proteasi di HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprevir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e altri (didanosina, maraviroc, raltegravir, zidovudina);
- medicinali anti-tubercolosi (bedaquilina e delamanid);
- antivirali usati per trattare l'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti (ad es. glecaprevir/pibrentasvir e simeprevir);
- ansiolitici, buspirone;
- medicinali per l'asma, teofillina, salmeterolo;
- atovaquone, medicinale usato nel trattamento di alcuni tipi di polmonite e malaria;
- buprenorfina, medicinale utilizzato nel trattamento del dolore cronico;
- bupropione, medicinale impiegato per smettere di fumare;
- antiepilettici (ad es. carbamazepina, valproato, lamotrigina, fenitoina);
- medicinali per il cuore (ad es. disopiramide, mexiletina, e calcio antagonisti come amlodipina, diltiazem e nifedipina);
- medicinali che agiscono sul sistema immunitario (ad es. ciclosporina, tacrolimus, everolimus);
- levotiroxina (usata nel trattamento di problemi alla tiroide);
- morfina e medicinali morfino-simili utilizzati nel trattamento del dolore grave (ad es. metadone, fentanil);
- sedativi orali (ad es. alprazolam, zolpidem) e anche midazolam somministrato per via iniettiva;
- tranquillanti (ad es. aloperidolo, risperidone, tioridazina);
- colchicina, medicinale usato per il trattamento della gotta.

Ci sono alcuni medicinali che non possono essere presi per nessun motivo con Norvir. Questi sono elencati rapidamente nel paragrafo 2 sotto “**Non prenda Norvir**”.

### **Norvir con cibi e bevande**

Vedere paragrafo 3.

### **Gravidanza e allattamento**

**Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno è molto importante che chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.**

Ci sono molte informazioni riguardanti l'impiego di ritonavir (principio attivo di Norvir) durante la gravidanza. In generale, le donne in gravidanza hanno assunto Norvir a basso dosaggio dopo i primi tre mesi di gravidanza in associazione ad altri inibitori della proteasi. Non è emerso che Norvir aumenti il rischio di sviluppare difetti alla nascita rispetto a quello atteso per la popolazione in generale.

Norvir può ritrovarsi nel latte materno. Per evitare la trasmissione dell'infezione, le madri con HIV non devono allattare i loro bambini al seno.

### **Guida di veicoli o utilizzo di macchinari**

Norvir può causare capogiro. Se tale sintomo si manifesta non guidi o usi macchinari.

### 3. Come prendere Norvir

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Prenda questo medicinale una o due volte al giorno ogni giorno con del cibo.

Per dosi che prevedono una quantità di 100 mg esatti (100, 200, 300, 400, 500 o 600 mg) versare l'intero contenuto di ogni bustina su cibo morbido (purea di mela o budino alla vaniglia) o miscelare con una piccola quantità di liquido (acqua, latte al cioccolato o latte artificiale) e consumare l'intera porzione.

**Per dosi inferiori a 100 mg o per dosi comprese tra quantità pari a 100 mg, il contenuto dell'intera bustina deve essere miscelato con un liquido e poi dosato con l'appropriato volume in ml come le è stato indicato dal medico, utilizzando la siringa per il dosaggio orale.**

Per la somministrazione attraverso un sondino di alimentazione segua le istruzioni riportate nel paragrafo 'Come assumo la dose corretta di soluzione di Norvir polvere orale miscelato con i liquidi?'. **Utilizzi acqua per mescolare il medicinale** e segua le istruzioni del sondino di alimentazione per somministrare il medicinale.

Le dosi raccomandate di Norvir sono:

- nel caso in cui Norvir venga usato per potenziare gli effetti di alcuni medicinali anti-HIV, la dose specifica per adulti è pari a 1 o 2 bustine una volta o due volte al giorno. Per informazioni più dettagliate sulle raccomandazioni da seguire in merito al dosaggio, comprese quelle che si riferiscono ai bambini, consultare il foglio illustrativo dei medicinali anti-HIV con i quali viene somministrato Norvir.
- nel caso in cui il medico le prescriva il dosaggio pieno, gli adulti possono inizialmente assumere una dose pari a 3 bustine al mattino ed 3 bustine dopo 12 ore, aumentandone gradualmente la dose nell'arco di un periodo di 14 giorni fino a raggiungere il dosaggio pieno di 6 bustine due volte al giorno. I bambini (età compresa tra 2 e 12 anni) inizieranno il trattamento con Norvir con l'assunzione di una dose più bassa rispetto a quanto sopra indicato e continueranno ad aumentarla gradualmente fino a raggiungere la dose massima consentita per la loro corporatura.

Il medico la informerà sul dosaggio da assumere.

Norvir deve essere preso ogni giorno per aiutarla a controllare l'infezione da HIV, indipendentemente dalla sensazione di benessere che ne possa derivare. Se un effetto indesiderato le impedisce di prendere Norvir come prescritto, avvisi immediatamente il medico. Durante casi di diarrea, il medico può decidere se sia necessario un ulteriore controllo.

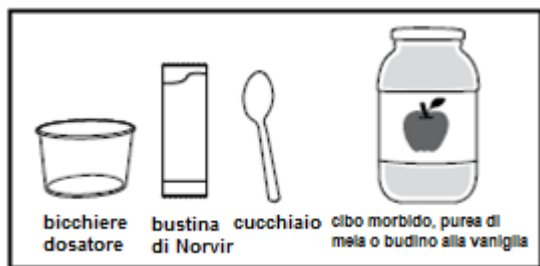
Si accerti di avere sempre una quantità sufficiente di medicinale, in modo da non rimanerne sprovvisto. In caso di viaggio o di degenza in ospedale, si assicuri di avere Norvir a sufficienza fino a quando non avrà la possibilità di acquistarne dell'altro.

Norvir polvere per sospensione orale ha un retrogusto prolungato. Mangiare burro d'arachidi, cioccolato spalmabile alla nocciola o sciroppo di ribes nero subito dopo l'assunzione del medicinale può aiutare ad eliminare il retrogusto dalla bocca.

Preparare solo con una dose per volta utilizzando il numero corretto di bustine. Una volta miscelata la polvere con il cibo o i liquidi, si assicuri di prendere l'intera dose entro 2 ore. Non miscelare Norvir con nessun altro liquido senza prima consultare il medico o farmacista.

## Come assumo la dose corretta di Norvir polvere per sospensione orale miscelato con il cibo (bustina intera)?

Segua le istruzioni riportate di seguito:

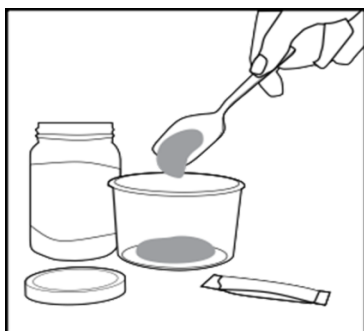


Step 1. Prima di miscelare la dose di Norvir, si procuri i seguenti accessori: (vedere Figura 1).

Step 2. Controlli la ricetta medica per il numero di bustine oppure contatti il medico o il farmacista.

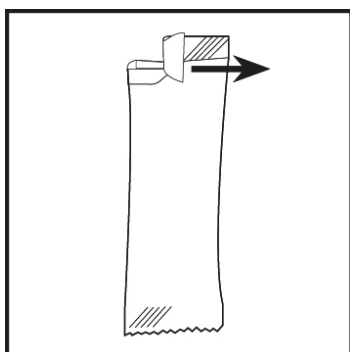
*Figura 1*

Step 3. Prima del primo utilizzo del bicchiere dosatore per la miscelazione, lo lavi con acqua calda e sapone per i piatti. Risciacqui e faccia asciugare all'aria.



Step 4. Versi una piccola porzione di cibo morbido (purea di mela o budino alla vaniglia) nel bicchiere dosatore (vedere Figura 2).

*Figura 2*



Step 5. Apra la bustina (vedere Figura 3).

*Figura 3*

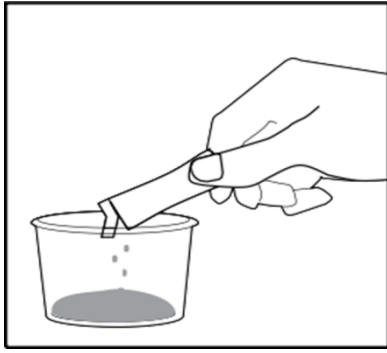


Figura 4

Step 6. Versi TUTTA la polvere della bustina nel cibo (vedere Figura 4).

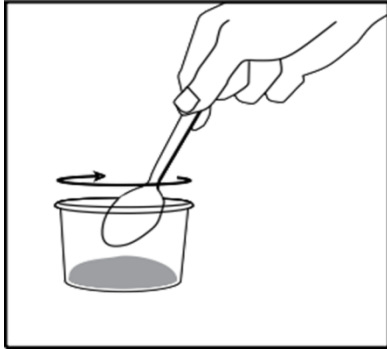


Figura 5

Step 7. Mescoli a fondo (vedere Figura5).

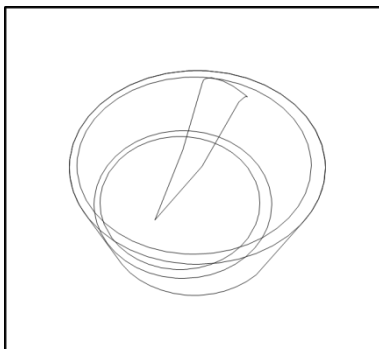


Figura 6

Step 8. Somministri la porzione al paziente.

Step 9. TUTTA la porzione deve essere mangiata (vedere Figura 6). Se rimane della **polvere residua**, aggiunga altre cucchiainate di cibo e la somministri al paziente. *Usare entro 2 ore.*

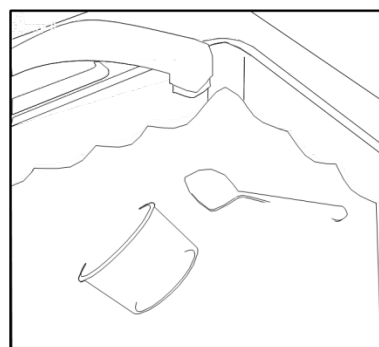


Figura 7

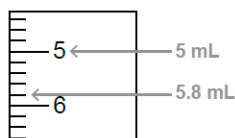
Step 10. Butti la bustina vuota nella spazzatura. Lavi e asciughi l'area di preparazione. Lavi immediatamente il cucchiaino e il bicchiere dosatore con acqua calda e sapone per i piatti (vedere Figura 7). Risciacqui e faccia asciugare all'aria.

## Come assumo la dose corretta di soluzione di Norvir polvere per sospensione orale miscelato con i liquidi?

Segua le istruzioni riportate di seguito:



Figura 1



### Di cosa ha bisogno

Prima di miscelare una dose di Norvir, si procuri gli oggetti mostrati nella Figura 1.

Potrebbe aver bisogno di più di 1 bustina per ogni dose. Controlli le istruzioni di prescrizione sulla confezione oppure, se ha dubbi chiami il medico o il farmacista. Se ha bisogno di più di 1 bustina, ripeta tutti i passaggi con ogni bustina.

### Utilizzo della siringa

Prima del primo utilizzo della siringa dosatrice, la lavi con acqua calda e sapone per i piatti. Risciacqui e faccia asciugare all'aria.

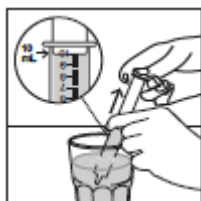
### Letture della scala

- Ciascun millilitro (ml) è raffigurato come un numero con una linea grande.
- Ciascun 0.2 ml è raffigurato come una linea più piccola tra i numeri.

### Controlli la siringa prima di ogni uso

Dovrà usare una nuova siringa se:

- non riesce a pulire la siringa
- non riesce a leggere la scala
- non riesce a muovere lo stantuffo
- la siringa è danneggiata o ha delle perdite.

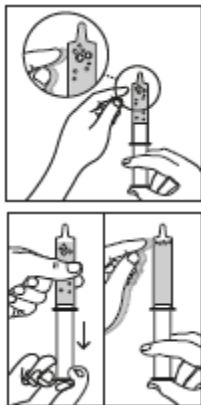


### Step 1. Riempia la siringa

- Spinga completamente lo stantuffo nella siringa.
- Inserisca la punta della siringa nel liquido.
- Tiri lo stantuffo lentamente fino al segno da 10 ml della siringa (vedere Figura 2).



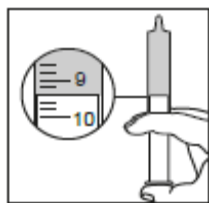
Figura 2



### Step 2. Sposti eventuali bolle verso la punta della siringa

- Tenga la siringa con la punta rivolta verso l'alto
- Picchietti la siringa con le dita dell'altra mano. Questo sposterà eventuali bolle d'aria verso la punta.
- Tiri lo stantuffo verso il basso. Faccia attenzione a non tirare lo stantuffo fuori dalla siringa.
- Picchietti nuovamente la siringa. Questo aiuterà a eliminare le bolle d'aria e far sì che vadano tutte sulla punta (vedere Figura 3).

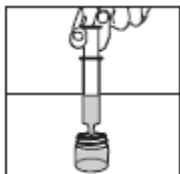
Figura 3



### Step 3. Misuri il liquido

- Tenga la siringa rivolta verso l'alto.
- Spinga lentamente in alto lo stantuffo fino a quando la parte superiore dello stantuffo non raggiunge i 9.4 ml – questo rimuoverà eventuali bolle d'aria dalla siringa (vedere Figura 4).

Figura 4



### Step 4. Svuoti la siringa

- Spinga lentamente lo stantuffo per svuotare il liquido dalla siringa nel bicchiere dosatore per la miscelazione (vedere Figura 5).

Figura 5



### Step 5. Versi la polvere nel bicchiere dosatore

- Apra la bustina.
- Versi tutta la polvere nel bicchiere dosatore.
- Controlli che la bustina sia vuota.

**Faccia attenzione a non versare la polvere fuori dal bicchiere dosatore per la miscelazione (vedere Figura 6).**

Figura 6

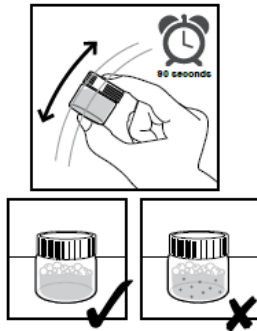


Figura 7

### Step 6. Mescoli la polvere e il liquido

- Avvitare saldamente il coperchio e agitare il bicchiere dosatore per la miscelazione per almeno 90 secondi fino a quando non siano scomparsi tutti i grumi.
- Verificare la presenza di eventuali grumi di polvere. Se sono ancora presenti dei grumi, continuare ad agitare fino a quando non siano scomparsi.
- Il liquido può sembrare torbido – va bene così.
- Lasciare riposare il liquido per 10 minuti e la maggior parte delle bolle scomparirà.
- Potrà notare la presenza di piccole bolle sulla superficie del liquido – anche in questo caso non c'è alcun problema (vedere Figura 7).

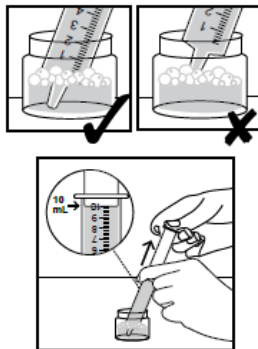


Figura 8

### Step 7. Riempia la siringa

- Spinga completamente lo stantuffo dentro la siringa.
- Metta la punta della siringa sul fondo del bicchiere dosatore per la miscelazione.
- Tiri lentamente lo stantuffo fino al segno 10 ml – cerchi di non tirare nessuna bolla all'interno della siringa (vedere Figura 8).

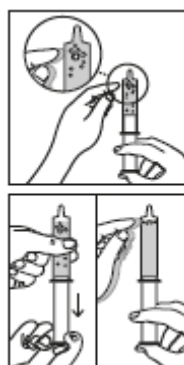


Figura 9

### Step 8. Rimuova tutte le bolle

- Tenga la siringa con la punta rivolta verso l'alto.
- Picchiatti la siringa con le dita dell'altra mano. Questo sposterà le bolle d'aria in punta.
- Abbassi lo stantuffo. Stia attento a non far uscire lo stantuffo fuori dalla siringa.
- Picchiatti la siringa per rimuovere le bolle d'aria e per portarle tutte in punta (vedere Figura 9).
- Spinga lentamente lo stantuffo fino a quando non vede una piccola quantità di liquido sulla punta della siringa.
- Se ci sono delle bolle d'aria grandi, svuoti il liquido contenuto nella siringa all'interno del bicchiere dosatore per la miscelazione e ricominci dallo Step 7.

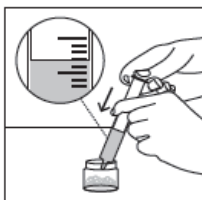


Figura 10

### Step 9. Misuri la dose

- Controlli le istruzioni di prescrizione sulla confezione per la dose in ml. Se ha dubbi chiami il medico o il farmacista.
- Punti la siringa nel bicchiere dosatore per la miscelazione e spinga lentamente lo stantuffo fino ai ml corretti per la dose (vedere Figura 10).
- Se fa fuoriuscire troppo liquido, ricominci nuovamente dallo Step 7. Faccia attenzione a non versare il liquido fuori dal bicchiere dosatore per la miscelazione.

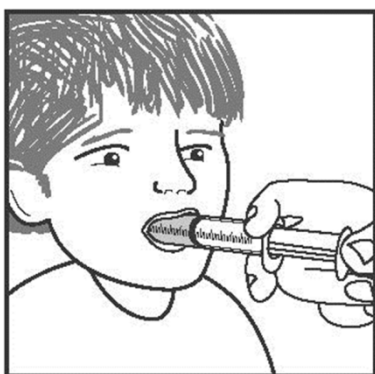


Figura 11

### Step 10. Somministri la dose al paziente

- Metta la punta della siringa all'interno della guancia del paziente.
- Spinga lentamente lo stantuffo per somministrare tutta la dose (vedere Figura 11).
- Dia al paziente l'intera dose entro 2 ore dall'apertura della bustina.

### Step 11. (se necessario)

Se ha bisogno di più di una bustina, ripeta il procedimento dall'inizio.

### Step 12. Dopo che ha finito

- Butti la bustina vuota e l'eventuale medicinale rimasto nel bicchiere dosatore per la miscelazione nel sacchetto dei rifiuti.
- Tolga lo stantuffo dalla siringa.
- Lavi a mano la siringa, lo stantuffo, il bicchiere dosatore per la miscelazione e il coperchio in acqua calda e sapone per i piatti. Risciacqui con acqua e faccia asciugare all'aria. Non lavi questi oggetti in lavastoviglie.
- Lavi e asciughi l'area utilizzata per miscelare il medicinale.

### **Se prende più Norvir di quanto deve**

Se assume troppo Norvir può verificarsi intorpidimento, formicolio o sensazione di pizzicore-punzecchiamento.

Se si accorge di avere assunto una dose di Norvir maggiore di quella corretta, si metta immediatamente in contatto con il medico o con il Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino.

### **Se dimentica di prendere Norvir**

Se salta una dose di medicinale, cerchi di prendere questa dose prima possibile. Se manca poco tempo alla dose successiva prenda solo quest'ultima. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

### **Se interrompe il trattamento con Norvir**

Anche se si sente meglio, non smetta di prendere Norvir senza parlarne con il medico. Prendere Norvir come raccomandato può darle la migliore possibilità di ritardare la resistenza ai medicinali.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Durante la terapia per l'infezione da HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'infezione da HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, Norvir può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Inoltre, gli effetti indesiderati di Norvir utilizzato insieme ad altri medicinali antiretrovirali dipendono da questi altri medicinali.

Di conseguenza è importante leggere attentamente il paragrafo dedicato agli effetti indesiderati contenuto nel foglio illustrativo di questi medicinali.

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- mal di stomaco (parte alta o bassa)
- vomito
- diarrea (può essere grave)
- sensazione di malessere (nausea)
- rossore, sensazione di calore
- mal di testa
- capogiro
- dolore alla gola
- tosse
- dolore di stomaco o indigestione
- sensazione di formicolio o intorpidimento alle mani, piedi o intorno alle labbra e alla bocca
- sensazione di debolezza/stanchezza
- sapore cattivo in bocca
- danno ai nervi che può causare debolezza e dolore
- prurito
- rash cutaneo
- dolore articolare e dolore dorsale

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- reazioni allergiche compresi rash cutaneo (la cute può essere rossa, sollevata, pruriginosa), gonfiore importante di cute ed altri tessuti
- insonnia
- ansia
- aumento del colesterolo
- aumento dei trigliceridi
- gotta
- sanguinamento dello stomaco
- infiammazione del fegato ed ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi
- aumento della frequenza di urinare
- ridotta funzione renale
- crisi convulsive
- bassi livelli piastrinici nel sangue
- sete (disidratazione)
- ciclo mestruale atipicamente abbondante
- flatulenza
- perdita di appetito
- afte nella bocca
- dolori muscolari, dolorabilità o debolezza muscolare
- febbre
- perdita di peso
- analisi del sangue: alterazione della conta e dei parametri chimici
- confusione
- difficoltà nel prestare attenzione
- svenimento
- visione annebbiata
- tumefazione delle mani e dei piedi
- elevata pressione sanguigna
- pressione sanguigna bassa e sensazione di svenimento al momento di alzarsi
- freddo alle mani e ai piedi
- acne

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

- attacco di cuore
- diabete
- insufficienza renale

**Rari:** possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- reazioni gravi o che possono provocare la morte comprese manifestazioni di vesciche cutanee (sindrome Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica)
- reazioni allergiche gravi (anafilassi)
- alti livelli di glucosio nel sangue

**Non nota:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- calcoli renali

Informi il medico se avverte una sensazione di malessere (nausea), vomito o dolore di stomaco, perché possono essere sintomi di una infiammazione al pancreas. Informi il medico anche se avverte rigidità delle articolazioni, dolorabilità e dolore (specialmente ad anca, ginocchia e spalla) e difficoltà nei movimenti, in quanto si può trattare di segni di osteonecrosi. Vedere anche il paragrafo **2 Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Norvir.**

Durante il trattamento con questo medicinale o altri inibitori della proteasi, sono stati descritti, in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B, aumenti degli episodi emorragici (sanguinamenti). Nel caso in cui questa eventualità si verificasse, si rivolga immediatamente al medico.

In pazienti che assumevano Norvir o altri inibitori della proteasi sono stati riportati casi di diabete mellito o aumento della glicemia.

In pazienti in trattamento con Norvir, sono stati descritti casi di alterata funzionalità del fegato, epatite e raramente ittero. Alcuni di questi pazienti avevano altre patologie o stavano assumendo altri medicinali. I pazienti con patologie del fegato preesistenti possono presentare un peggioramento di tali patologie.

Sono stati segnalati dolore, dolorabilità o debolezza muscolari, in particolare con l'assunzione di medicinali per ridurre il colesterolo associati a terapia antiretrovirale comprendente inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. In rare occasioni questi disturbi muscolari sono risultati gravi (rabdomiolisi). In caso di dolore, debolezza e fiacchezza muscolare inspiegabile o continuato interrompa l'assunzione del medicinale, contatti il medico prima possibile o vada all'Ospedale o al Pronto Soccorso più vicini.

Informi immediatamente il medico nel caso in cui, dopo aver assunto Norvir, noti la comparsa di sintomi che possono indicare una reazione allergica, quali rash, prurito o difficoltà respiratorie.

**Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati diventa grave, o se nota la comparsa di qualsiasi altro effetto non riportato in questo foglio illustrativo, contatti il medico, il farmacista, il Pronto Soccorso o, in caso di urgenza, richieda supporto medico immediato.**

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o, al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Norvir**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Norvir polvere per sospensione orale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Norvir polvere per sospensione orale deve essere conservato a temperatura inferiore a 30°C.

Non usi questo medicinale se nota che la polvere non è di colore da beige/giallo chiaro a giallo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Norvir**

- Il principio attivo è ritonavir. Ogni bustina di Norvir contiene 100 mg di ritonavir.
- Gli altri componenti sono copovidone; sorbitan laureato; silice colloidale anidra.

#### **Descrizione dell'aspetto di Norvir e contenuto della confezione**

Norvir polvere per sospensione orale è fornito in bustine singole contenenti 100 mg di ritonavir. 30 bustine sono confezionate in un astuccio contenente anche 1 bicchiere dosatore per la miscelazione e 2 siringhe per la somministrazione orale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Norvir è anche fornito in compresse rivestite con film contenenti 100 mg di ritonavir.

## **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

## **Produttore**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania  
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### **България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

### **Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

### **Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

### **Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

### **Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

### **España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 384 0910

### **Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

### **France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

### **Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

### **Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

### **România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.



**Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**  
**Norvir 100 mg compresse rivestite con film**  
ritonavir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei o il bambino.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Norvir e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Norvir
3. Come prendere Norvir
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Norvir
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Cos'è Norvir e a cosa serve**

Norvir contiene come principio attivo ritonavir. Norvir è un inibitore dell'enzima proteasi impiegato per controllare l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) che causa la sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS). Norvir viene prescritto per essere utilizzato in associazione ad altri medicinali anti-HIV (antiretrovirali) per controllare l'infezione da HIV. Il medico discuterà con lei la associazione ottimale di farmaci per il suo caso.

Norvir è utilizzato da bambini di 2 anni di età o oltre, adolescenti e adulti che sono stati infettati con HIV.

**2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Norvir**

**Non prenda Norvir**

- se è allergico a ritonavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Norvir (elencati al paragrafo 6).
- se ha una grave malattia del fegato.
- se al momento sta assumendo uno dei seguenti medicinali:
  - astemizolo o terfenadina (comunemente utilizzati per il trattamento di sintomi allergici – questi medicinali possono essere acquistati senza prescrizione medica);
  - amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina (utilizzati per correggere il battito cardiaco irregolare);
  - diidroergotamina, ergotamina (utilizzati per il trattamento di emicrania e cefalea);
  - ergonovina, metilergonovina (utilizzati per interrompere emorragie eccessive che possono verificarsi durante il parto o aborto);
  - clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam o midazolam orale (somministrato per via orale) (utilizzati per alleviare i disturbi del sonno e/o dell'ansia);
  - clozapina, pimozide (utilizzati per il trattamento dei pensieri o sentimenti anormali);
  - quetiapina (utilizzata per il trattamento della schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore);

- lurasidone (utilizzato per il trattamento della depressione);
- ranolazina (utilizzata per il trattamento del dolore cronico al petto [angina]);
- petidina, piroxicam, propossifene (utilizzati per il sollievo del dolore);
- cisapride (utilizzato per alleviare alcuni problemi di stomaco);
- rifabutina (utilizzato per prevenire/trattare alcune infezioni)\*;
- voriconazolo (utilizzato per trattare le infezioni fungine)\*;
- simvastatina, lovastatina (utilizzati per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue);
- neratinib (utilizzato per il trattamento del cancro al seno);
- lomitapide (utilizzato per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue);
- alfuzosina (utilizzata per trattare l'iperplasia prostatica benigna );
- acido fusidico (utilizzato per trattare infezioni batteriche);
- sildenafil se soffre di una malattia ai polmoni chiamata ipertensione arteriosa polmonare che causa difficoltà respiratorie. I pazienti senza questa malattia possono usare sildenafil per l'impotenza (disfunzione erettile) sotto la supervisione del medico (vedere paragrafo **Altri medicinali e Norvir**);
- avanafil o vardenafil (utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile);
- colchicina (usata per trattare la gotta) se ha problemi renali o di fegato (vedere paragrafo **Altri medicinali e Norvir**);
- prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) potrebbero interrompere l'efficacia di Norvir. L'erba di S. Giovanni è spesso contenuta in prodotti da erboristeria che possono essere acquistati senza prescrizione medica.

\* Il medico può decidere di farle assumere rifabutina e/o voriconazolo con Norvir al dosaggio di potenziatore farmacocinetico (dosaggio più basso), ma Norvir a pieno dosaggio non deve essere assunto insieme con questi due medicinali.

Se al momento è in terapia con uno di questi medicinali, chiedi al medico se puoi utilizzare un altro medicinale durante il periodo di assunzione di Norvir.

Legga anche l'elenco dei medicinali sotto "Altri medicinali e Norvir" per l'uso con alcuni di questi medicinali che richiedono cure particolari.

### **Avvertenze e precauzioni**

Chiedi al medico prima di prendere Norvir.

### **Informazioni importanti**

- Se Norvir è assunto in associazione ad altri medicinali antiretrovirali, è importante che legga attentamente anche il foglio illustrativo fornito insieme a questi medicinali. In questi fogli illustrativi possono essere contenute ulteriori informazioni riguardanti le situazioni in cui è meglio evitare l'uso di Norvir. Nel caso in cui abbia qualsiasi ulteriore domanda su Norvir (ritonavir) o sugli altri medicinali che le sono stati prescritti, chiedi al medico o al farmacista.
- Norvir non è una cura per l'infezione da HIV o AIDS.
- Le persone che prendono Norvir possono ancora sviluppare infezioni o altre malattie associate con l'infezione da HIV o AIDS. Pertanto è importante che rimanga sotto la supervisione del medico mentre sta prendendo Norvir.
- Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto in corso di terapia antiretrovirale efficace. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

### **Informi il medico se ha/ha avuto:**

- Una storia di **malattia del fegato**.
- **Epatite B o C** e sta assumendo terapia antiretrovirale combinata, in quanto è esposto ad un rischio maggiore di reazioni gravi e che possono portare alla morte per gli effetti sul fegato.

Potrebbe essere necessario effettuare analisi del sangue più frequenti per verificare la funzionalità del fegato.

- **Emofilia**, in quanto sono stati segnalati casi di incremento degli episodi emorragici (sanguinamenti) nei pazienti con emofilia ed in terapia con questo tipo di medicinali (inibitori della proteasi). Non è ancora nota la ragione per cui si verifichi tale condizione. Potrebbe aver bisogno di una dose maggiore di fattore VIII per tenere sotto controllo gli episodi emorragici.
- **Disfunzione erettile**, in quanto i medicinali usati per trattare la disfunzione erettile possono causare abbassamento della pressione del sangue e prolungata erezione.
- **Diabete**, in quanto sono stati segnalati casi di peggioramento o comparsa di diabete (diabete mellito) in alcuni pazienti in terapia con inibitori della proteasi.
- **Disturbi renali**, poichè il medico potrebbe aver bisogno di controllare la dose degli altri medicinali (come gli inibitori della proteasi).

#### **Informi il medico in caso si manifestino:**

- **Diarrea o vomito** che non danno segno di miglioramento (persistenti), in quanto questa condizione può ridurre l'efficacia dei medicinali che sta assumendo.
- **Sensazione di malessere** (nausea), **vomito o dolori di stomaco**, in quanto possono essere segni di infiammazione al pancreas (pancreatite). Alcuni pazienti che prendono Norvir possono sviluppare gravi problemi a carico del pancreas. In caso di comparsa di questi sintomi, informi il medico il più rapidamente possibile.
- **Sintomi di infezione** – informi immediatamente il medico. In alcuni pazienti con infezione da HIV avanzata (AIDS) subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV potrebbe verificarsi la comparsa di segni e sintomi di infezioni contratte in passato di cui non si è a conoscenza. Si ritiene che tali sintomi siano attribuibili ad un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo che diventa in grado di combattere tali infezioni.  
In aggiunta alle infezioni opportunistiche, dopo l'assunzione di medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV possono anche verificarsi malattie autoimmuni (una condizione che si verifica quando il sistema immunitario attacca i tessuti sani del corpo). Le malattie autoimmuni possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o qualsiasi altro sintomo come debolezza muscolare, debolezza che inizia dalle mani e dai piedi e si dirama lungo il busto del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi il medico immediatamente per richiedere il necessario trattamento.
- **Rigidità e dolore alle articolazioni** (specialmente all'anca, ginocchio e spalla) e difficoltà nei movimenti, informi il medico, poichè questo potrebbe essere un sintomo di un problema che può distruggere il tessuto osseo (osteonecrosi). Alcuni pazienti che assumono un certo numero e tipo di medicinali antiretrovirali possono sviluppare questa malattia.
- **Dolore muscolare, dolorabilità o debolezza**, particolarmente in associazione ad una terapia antiretrovirale che include inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. In rari casi questi disordini muscolari sono stati gravi (vedere paragrafo 4 **Possibili effetti indesiderati**).
- **Capogiro, sensazione di testa vuota, svenimenti o battito cardiaco anormale**. Alcuni pazienti che assumono Norvir possono manifestare cambiamenti nell'elettrocardiogramma (ECG). Riferisca al medico se ha un difetto cardiaco o un difetto di conduzione.
- Qualora abbia altri dubbi in merito alla sua salute, ne discuta con il medico nel più breve tempo possibile.

#### **Bambini e adolescenti**

Norvir non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

#### **Altri medicinali e Norvir**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli che non necessitano di prescrizione. Esistono alcuni medicinali che non possono essere assolutamente presi in associazione a Norvir. Questi medicinali

sono elencati sopra al paragrafo 2, alla voce “Non prenda Norvir”. Esistono alcuni medicinali che possono essere usati solo in alcune circostanze come di seguito descritto.

Le seguenti precauzioni si applicano quando Norvir è assunto a dosaggio pieno. Tuttavia, queste precauzioni possono valere anche nel caso in cui Norvir sia assunto al dosaggio di potenziatore farmacocinetico (dosaggio più basso) con altri medicinali.

**Informi il medico se sta prendendo uno qualsiasi dei medicinali di sotto elencati, poichè in questi casi è necessario prestare particolare attenzione.**

- **Sildenafil o tadalafil** per l’impotenza (disfunzione erettile). E’ necessario ridurre il dosaggio di questi medicinali per evitare abbassamento della pressione sanguigna e prolungata erezione. Non deve prendere Norvir con sildenafil nel caso in cui soffra anche di ipertensione arteriosa polmonare (vedere anche il paragrafo 2 **Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Norvir**). Informi il medico se sta prendendo tadalafil per l’ipertensione arteriosa polmonare.
- **Colchicina** (per la gotta) in quanto Norvir può aumentare i livelli di questo medicinale nel sangue. Non deve prendere Norvir con colchicina nel caso in cui soffra di problemi renali o di fegato (vedere anche ‘**Non prenda Norvir**’ sopra).
- **Digossina** (medicinale per il cuore). Il medico può avere necessità di aggiustare la dose di digossina e monitorarla mentre sta prendendo digossina e Norvir in modo da evitare problemi cardiaci.
- **Contraccettivi ormonali** contenenti etinilestradiolo, in quanto Norvir può ridurre l’efficacia di questi medicinali. Si raccomanda di utilizzare in alternativa il profilattico o altri metodi contraccettivi non-ormonali. Nel caso in cui assuma questo tipo di contraccettivo ormonale in associazione a Norvir può notare la comparsa di emorragie (sanguinamenti) uterine irregolari.
- **Atorvastatina o rosuvastatina** (per il colesterolo alto). Norvir può aumentare i livelli di questi medicinali nel sangue. Chieda al medico prima di prendere qualsiasi medicinale che riduce il colesterolo con Norvir (vedere anche “**Non prenda Norvir**” sopra).
- **Steroidi** (ad es. desametasone, fluticasone propionato, prednisolone, triamcinolone) in quanto Norvir può aumentare i livelli di questi medicinali nel sangue, ciò può portare a sviluppare la sindrome di Cushing (comparsa di faccia tonda) e alla riduzione della produzione dell’ormone cortisolo. Il medico potrebbe decidere di ridurre il dosaggio degli steroidi o controllare i suoi effetti indesiderati con maggiore attenzione.
- **Trazodone** (per la depressione). Nel caso in cui sia somministrato in associazione a Norvir si possono verificare effetti indesiderati come nausea, capogiro, bassa pressione sanguigna e debolezza.
- **Rifampicina e saquinavir** (per la tubercolosi e HIV, rispettivamente), in quanto possono causare gravi danni al fegato se assunti con Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (usato per l’ipertensione arteriosa polmonare), in quanto Norvir può aumentare i livelli di questi medicinali nel sangue.

Esistono altri medicinali che non possono essere presi insieme a Norvir poiché i loro effetti potrebbero aumentare o diminuire se assunti insieme. In alcuni casi, il medico potrebbe ritenere necessario eseguire degli esami, modificarne il dosaggio o monitorare la situazione con una certa regolarità. Informi il medico se sta prendendo qualsiasi altro medicinale acquistabile con o senza prescrizione medica, compresi i prodotti a base di piante medicinali, ma è particolarmente importante menzionare i seguenti medicinali:

- amfetamina o derivati dell’amfetamina;
- antibiotici (ad es. eritromicina, claritromicina);
- antitumorali (ad es. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina);
- medicinali usati per il trattamento di un basso numero di piastrine nel sangue (ad es. fostamatinib);
- anticoagulanti (ad es. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);

- antidepressivi (ad es. amitriptilina, desipramina, fluoxetina, imipramina, nefazodone, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone);
- antifungini (ad es. chetoconazolo, itraconazolo);
- antistaminici (ad es. loratidina, fexofenadina);
- antiretrovirali compresi gli inibitori della proteasi di HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e altri (didanosina, maraviroc, raltegravir, zidovudina);
- medicinali anti-tubercolosi (bedaquilina e delamanid);
- antivirali usati per trattare l'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti (ad es. glecaprevir/pibrentasvir e simeprevir);
- ansiolitici, buspirone;
- medicinali per l'asma, teofillina, salmeterolo;
- atovaquone, medicinale usato nel trattamento di alcuni tipi di polmonite e malaria;
- buprenorfina, medicinale utilizzato nel trattamento del dolore cronico;
- bupropione, medicinale impiegato per smettere di fumare;
- antiepilettici (ad es. carbamazepina, valproato, lamotrigina, fenitoina);
- medicinali per il cuore (ad es. disopiramide, mexiletina, e calcio antagonisti come amlodipina, diltiazem e nifedipina);
- medicinali che agiscono sul sistema immunitario (ad es. ciclosporina, tacrolimus, everolimus);
- levotiroxina (usata nel trattamento di problemi alla tiroide);
- morfina e medicinali morfino-simili utilizzati nel trattamento del dolore grave (ad es. metadone, fentanil);
- sedativi orali (ad es. alprazolam, zolpidem) e anche midazolam somministrato per via iniettiva;
- tranquillanti (ad es. aloperidolo, risperidone, tioridazina);
- colchicina, medicinale usato per il trattamento della gotta.

Ci sono alcuni medicinali che non possono essere presi per nessun motivo con Norvir. Questi sono elencati rapidamente nel paragrafo 2 sotto “**Non prenda Norvir**”.

### **Norvir con cibi e bevande**

Norvir compresse deve essere preso con il cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

**Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno è molto importante che chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.**

Ci sono molte informazioni riguardanti l'impiego di ritonavir (principio attivo di Norvir) durante la gravidanza. In generale, le donne in gravidanza hanno assunto Norvir a basso dosaggio dopo i primi tre mesi di gravidanza in associazione ad altri inibitori della proteasi. Non è emerso che Norvir aumenti il rischio di sviluppare difetti alla nascita rispetto a quello atteso per la popolazione in generale.

Norvir può ritrovarsi nel latte materno. Per evitare la trasmissione dell'infezione, le madri con HIV non devono allattare i loro bambini al seno.

### **Guida di veicoli o utilizzo di macchinari**

Norvir può causare capogiro. Se tale sintomo si manifesta non guidi o usi macchinari.

### **3. Come prendere Norvir**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Questo medicinale deve essere assunto una o due volte al giorno tutti i giorni a stomaco pieno.

È importante che le compresse di Norvir siano ingoiate intere e non masticate, divise o frantumate.

Le dosi raccomandate di Norvir sono:

- se Norvir è impiegato per potenziare gli effetti di altri medicinali anti-HIV il dosaggio tipo per gli adulti è da 1 a 2 compresse una volta o due volte al giorno. Per raccomandazioni di dosaggio più dettagliate, comprese quelle per i bambini, consultare il Foglio Illustrativo dei medicinali anti-HIV con i quali Norvir è dato in combinazione.
- nel caso in cui il medico curante le prescriva un dosaggio pieno, gli adulti possono inizialmente prendere una dose pari a 3 capsule al mattino e 3 compresse dopo 12 ore, aumentandone gradualmente il dosaggio nell'arco di 14 giorni fino a raggiungere il dosaggio completo di 6 compresse due volte al giorno (per un totale di 1200 mg al giorno). I bambini (età compresa tra 2 e 12 anni) inizieranno il trattamento con Norvir con una dose più bassa rispetto a quanto sopra indicato e continueranno ad aumentarla gradualmente fino a raggiungere la dose massima consentita per la loro corporatura.

Il medico le indicherà il dosaggio da prendere.

Norvir deve essere preso ogni giorno per aiutarla a controllare l'infezione da HIV, indipendentemente dalla sensazione di benessere che ne possa derivare. Se un effetto indesiderato le impedisce di prendere Norvir come prescritto, avvisi immediatamente il medico. Durante casi di diarrea, il medico può decidere se sia necessario un ulteriore controllo.

Si accerti di avere sempre una quantità sufficiente di medicinale, in modo da non rimanerne sprovvisto. In caso di viaggio o di degenza in ospedale, si assicuri di avere Norvir a sufficienza fino a quando non avrà la possibilità di acquistarne dell'altro.

#### **Se prende più Norvir di quanto deve**

Se assume troppo Norvir si possono verificare sensazioni di stordimento, formicolio e pizzicore e punzecchiamento. Se si accorge di avere preso una dose di Norvir maggiore di quella corretta, si metta immediatamente in contatto con il medico o con il Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino.

#### **Se dimentica di prendere Norvir**

Se salta una dose di medicinale, cerchi di prendere questa dose prima possibile. Se manca poco tempo alla dose successiva prenda solo quest'ultima. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

#### **Se interrompe il trattamento con Norvir**

Anche se si sente meglio, non smetta di prendere Norvir senza parlarne con il medico. Prendere Norvir come raccomandato può darle la migliore possibilità di ritardare la resistenza ai medicinali.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Durante la terapia per l'infezione da HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e

nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'infezione da HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, Norvir può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Inoltre, gli effetti indesiderati di Norvir assunto con altri medicinali antiretrovirali dipendono da questi altri medicinali.

Di conseguenza è importante leggere attentamente il paragrafo dedicato agli effetti indesiderati del foglio illustrativo di questi medicinali.

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- mal di stomaco (parte alta o bassa)
- vomito
- diarrea (può essere grave)
- sensazione di malessere (nausea)
- rossore, sensazione di calore
- mal di testa
- capogiro
- dolore alla gola
- tosse
- dolore di stomaco o indigestione
- sensazione di formicolio o intorpidimento alle mani, piedi o intorno alle labbra e alla bocca
- sensazione di debolezza/stanchezza
- sapore cattivo in bocca
- danno ai nervi che può causare debolezza e dolore
- prurito
- rash cutaneo
- dolore articolare e dolore dorsale

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- reazioni allergiche compresi rash cutaneo (la cute può essere rossa, sollevata, pruriginosa), gonfiore importante di cute ed altri tessuti
- insonnia
- ansia
- aumento del colesterolo
- aumento dei trigliceridi
- gotta
- sanguinamento dello stomaco
- infiammazione del fegato ed ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi
- aumento della frequenza di urinare
- ridotta funzione renale
- crisi convulsive
- bassi livelli piastrinici nel sangue
- sete (disidratazione)
- ciclo mestruale atipicamente abbondante
- flatulenza
- perdita di appetito
- afte nella bocca
- dolori muscolari, dolorabilità o debolezza muscolare
- febbre
- perdita di peso
- analisi del sangue: alterazione della conta e dei parametri chimici
- confusione
- difficoltà nel prestare attenzione
- svenimento
- visione annebbiata
- tumefazione delle mani e dei piedi
- elevata pressione sanguigna
- pressione sanguigna bassa e sensazione di svenimento al momento di alzarsi
- freddo alle mani e ai piedi
- acne

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

- attacco di cuore
- diabete
- insufficienza renale

**Rari:** possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- reazioni gravi o che possono provocare la morte comprese manifestazioni di vesciche cutanee (sindrome Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica)
- reazioni allergiche gravi (anafilassi)
- alti livelli di glucosio nel sangue

**Non nota:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- calcoli renali

Informi il medico se avverte una sensazione di malessere (nausea), vomito o dolore di stomaco, perché possono essere sintomi di una infiammazione al pancreas. Informi il medico anche se avverte rigidità delle articolazioni, dolorabilità e dolore (specialmente ad anca, ginocchia e spalla) e difficoltà nei movimenti, in quanto si può trattare di segni di osteonecrosi. Vedere anche il paragrafo 2 **Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Norvir.**

Durante il trattamento con questo medicinale o altri inibitori della proteasi sono stati descritti, in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B aumenti degli episodi emorragici (sanguinamenti). Nel caso in cui questa eventualità si verificasse, si rivolga immediatamente al medico.

In pazienti in trattamento con Norvir, sono stati descritti casi di alterata funzionalità del fegato, epatite e raramente ittero. Alcuni di questi pazienti avevano altre patologie o stavano assumendo altri medicinali. I pazienti con patologie del fegato preesistenti possono presentare un peggioramento di tali patologie.

Sono stati segnalati dolore, dolorabilità o debolezza muscolari, in particolare con l'assunzione di medicinali per ridurre il colesterolo associati a terapia antiretrovirale comprendente inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. In rare occasioni questi disturbi muscolari sono risultati gravi (rabdomiolisi). In caso di dolore, debolezza e fiacchezza muscolare continuata interrompa l'assunzione del medicinale, contatti il medico prima possibile o vada all'Ospedale o al Pronto Soccorso più vicini.

Informi immediatamente il medico nel caso in cui, dopo aver assunto Norvir, noti la comparsa di sintomi che possono indicare una reazione allergica, quali rash, prurito o difficoltà respiratorie.

**Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati diventa grave, o se nota la comparsa di qualsiasi altro effetto non riportato in questo foglio illustrativo, contatti il medico, il farmacista, il Pronto Soccorso o, in caso di urgenza, richieda supporto medico immediato.**

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o, al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Norvir**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.



Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota alterazioni del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Norvir**

- Il principio attivo è ritonavir. Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.
- Gli altri componenti della compressa sono: copovidone, sorbitan laurato, calcio fosfato dibasico anidro, silice colloidale anidra, sodio stearil fumarato.
- Il rivestimento della compressa è composto da: ipromellosa, titanio diossido, macrogol, idrossipropilcellulosa, talco, silice colloidale anidra, polisorbato 80.

### **Descrizione dell'aspetto di Norvir e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di Norvir sono bianche con impresso [il logo Abbott] e il codice "NK".

Le compresse rivestite con film di Norvir sono disponibili in tre presentazioni:

- 1 flacone da 30 compresse
- 1 flacone da 60 compresse
- Confezione multipla 3 flaconi ciascuno contenente 30 compresse rivestite con film (90 compresse)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Norvir è anche fornito in polvere per sospensione orale contenente 100 mg di ritonavir.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

### **Produttore**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 384 0910

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.