RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ritonavir Sandoz 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.

Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, con una dimensione di circa 17,1 mm di lunghezza e 9,1 mm di larghezza, con impresso 'H' su un lato e 'R9' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ritonavir è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di pazienti affetti da HIV-1 (adulti e bambini di età pari o superiore ai 2 anni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ritonavir deve essere prescritto da medici specialisti esperti nel trattamento di infezioni 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 Ritonavir Sandoz devono essere ingoiate 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 di quel particolare inibitore della proteasi.

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

Adulti:

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 con esperienza di trattamento antiretrovirale (ART). In pazienti ART-naïve iniziare il trattamento 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).

Darunavir 600 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in pazienti con esperienza di trattamento antiretrovirale (ART). Darunavir 800 mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno può essere utilizzato in alcuni pazienti con esperienza di trattamento antiretrovirale (ART). Fare riferimento al Riassunto delle Carattesristiche del Prodotto di darunavir per ulteriori informazioni sulla posologia “una volta al giorno” in pazienti con esperienza di trattamento antiretrovirale (ART).

Darunavir 800 mg 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 ai 2 anni. Per ulteriori raccomandazioni sul dosaggio, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli altri inibitori della proteasi per quali è stato approvato il concomitante impiego con ritonavir..

Popolazioni speciali

Danno renale: Poiché ritonavir viene principalmente metabolizzato a livello epatico, può 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 danno 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Insufficienza 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 cautela nel caso in cui ritonavir venga somministrato come potenziatore farmacocinetico, questo perchè si può 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. Per questa particolare popolazione di pazienti, per ottenere informazioni specifiche sul dosaggio, è necessario prendere in esame il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato.

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

Adulti: La dose raccomandata di Ritonavir Sandoz 100 mg 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 aumentato di 100 mg (1 compressa) due volte al giorno fino a 600 mg due volte al giorno in un periodo di tempo non superiore ai 14 giorni. I pazienti non devono assumere 300 mg due volte al giorno per più di 3 giorni.

Bambini e adolescenti (2 anni di età o superiore): il dosaggio raccomandato di ritonavir nei bambini è di 350 mg/m^2 per uso orale due volte al giorno e non si devono superare i 600 mg due volte al giorno. La dose iniziale di ritonavir è di 250 mg/m^2, incrementata ad intervalli di 2-3 giorni di 50 mg/m^2 due volte al giorno (altre forme farmaceutiche/dosaggi possono essere più appropriati per la somministrazione in questa popolazione).

Per bambini più grandi è possibile per la terapia di mantenimento sostituire la soluzione orale con le compresse.

Ritonavir 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).

Danno renale: Attualmente, non esistono dati specifici per questa tipologia di pazienti e non è quindi possibile raccomandare dosaggi specifici. La

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

clearance renale di ritonavir risulta trascurabile; pertanto, nei pazienti affetti da danno 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.

Insufficienza 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 grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Ritonavir Sandoz 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 agente antiretrovirale ai pazienti affetti da malattia epatica con scompenso.

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 di modulare l'enzima può essere dose-dipendente. Per alcuni prodotti, le controindicazioni possono essere più forti nei casi in cui ritonavir viene utilizzato come farmaco antiretrovirale piuttosto che come potenziatore farmacocinetico (ad esempio, rifabutina e voriconazolo):

Classe del medicinale	**Medicinali nella classe**	**Razionale**
Incremento o diminuzione del livello del medicinale concomitante		

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Antagonista α1-Adrenorecettore	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che può determinare grave ipotensione (vedere paragrafo 4.5).
Analgesici	Petidina piroxicam, propoxifene	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	Venetoclax Neratinib	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). Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che possono aumentare la probabilità di reazioni gravi e/o letali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.5)
Antiaritmici	Amiodarone, bepridil,dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone, bepridil, encainide, dronedarone, flecainide, propafenone, chinidina. Conseguente 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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		riduzione delle concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e la possibile perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 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.
Antigottosi	Colchicina	Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente fatali in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Antimicobatterici	Rifabutina	E' controindicato l'impiego contemporaneo di ritonavir (500 mg due volte al giorno) usato come farmaco antiretrovirale 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 serie 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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

		con quetiapina è controindicata (vedere paragrafo 4.5.)
Derivati dell'Ergotina	Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergotina 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.
Agenti modificatori dei lipdi		
Inibitore 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 trasferimento 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 (PAH). 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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		(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).
Diminuzione dei livelli di ritonavir		
Prodotti a base di erbe	Erba di San Giovanni	Prodotti a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum)* 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'AIDS. I pazienti che assumono ritonavir, o si sottopongono a qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicazioni legate all'infezione da HIV-1.

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale 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 agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico

Pazienti con diarrea cronica o malassorbimento: quando si manifestano casi di diarrea, è consigliato un controllo maggiore. La frequenza

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

relativamente elevata di diarrea in corso di trattamento con ritonavir può compromettere l'assorbimento e l'efficacia terapeutica (per minore aderenza) del ritonavir o di altre terapie concomitanti. Vomito profuso persistente e/o diarrea associati con l'uso di ritonavir possono compromettere la funzione renale. In pazienti con danno renale è consigliato il monitoraggio della funzionalità renale.

Emofilia: sono stati segnalati casi di aumento degli episodi emorragici, tra cui ematomi cutanei ed emartro spontanei, nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con gli inibitori della proteasi. In alcuni pazienti è stato necessario somministrare fattore VIII supplementare. Nella metà dei casi segnalati, il trattamento a base di inibitori della proteasi è stato continuato o reintrodotto 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 la terapia antiretrovirale 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.

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

Sindrome infiammatoria da Immunoricostituzione: nei pazienti HIV-positivi che, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale combinata (cART), presentano immunodeficienza grave possono verificarsi reazioni infiammatorie da agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui e causare la comparsa di condizioni cliniche gravi o un peggioramento dei sintomi. Tali reazioni sono state osservate generalmente durante le prime settimane di trattamento o nel corso dei primi mesi di terapia cART. Esempi importanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche diffuse e/o localizzate e la polmonite da *Pneumocystis jiroveci*. Qualsiasi sintomo di tipo infiammatorio deve essere attentamente valutato e sottoposto a terapia quando necessario.

Durante la immunoricostituzione sono state riportate anche patologie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); comunque, il tempo di insorgenza riportato è molto variabile e può verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologia epatica: Ritonavir non deve essere somministrato a pazienti affetti da malattia epatica scompensata(vedere il paragrafo 4.2). I pazienti affetti da epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale combinata sono esposti ad un rischio maggiore di insorgenza di danni epatici gravi 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, compresa l'epatite cronica attiva, presentano con maggiore frequenza la comparsa di alterazioni della funzionalità epatica, in corso di terapia antiretrovirale di combinazione 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, in questi pazienti 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 danno renale (vedere ancheparagrafo 4.2).
Con l'uso di tenofovir disoproxil fumarato 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 grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (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). Ritonavir Sandoz 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 agente antiretrovirale, devono essere prese in considerazione le seguenti avvertenze e precauzioni. Non si può supporre che le seguenti avvertenze e precauzioni

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

siano valide anche quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico alla dose di 100mg e 200mg. 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 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 delle arterie polmonari (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 rabdomiolisi. 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 può 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Etinilestradiolo: 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.

Glucocorticoidi: L'impiego contemporaneo di ritonavir e fluticasone o degli altri glucocorticoidi 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 con la
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 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 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tipranavir: tipranavir co-somministrato in associazione a 200 mg di ritonavir è stato associato ad episodi di epatite clinicamente manifesta ed a scompenso epatico, alcuni casi dei quali fatali. 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 possono alterare il profilo di efficacia della combinazione.

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 può alterare il profilo di sicurezza della combinazione 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.

Ritonavir Sandoz contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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 può 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 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 può determinare una minore esposizione

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 prodotti di erboristeria 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 di erboristeria contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere associate con ritonavir. Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni, deve interrompere 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. Questa lista non è da considerare completa e inclusiva. Devono essere consultati i singoli RCP.

Interazioni con altri medicinali – Ritonavir associato ad Inibitori della Proteasi

Medicinale co-somministrato	**Dose di medicinale co-somministrato (mg)**	**Dose di ritonavir (mg)**	**Medicinale valutato**	**AUC**	**C_{min}**
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir[2]	↑ 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				

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	giorno assunto in associazione ad una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno. Ritonavir soluzione orale non deve essere co-somministrato con amprenavir soluzione orale nei bambini a causa del rischio di tossicità dovuto agli eccipienti presenti nelle due formulazioni. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di amprenavir.				
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir Atazanavir[1]	↑ 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 fare riferimento al Riassunto Caratteristiche del Prodotto didarunavir.				
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, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fosamprenavir.				
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir[3]	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
	400 q12h	400 q12h	Indinavir[3]	↔	↑ 4 volte
			Ritonavir	↔	↔

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	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 to 39%	ND
	750, singola	500 q12h	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔	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	100 q12h	Saquinavir[4] Ritonavir	↑15-volte ↔	↑5-volte ↔
	400 q12h	400 q12h	Saquinavir[4] Ritonavir	↑17-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 più elevato di normalità. A causa del rischio di epatotossicità grave, 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.				

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 assunto 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 possono alterare l'efficacia di tale associazione. Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tipranavir.				
	ND: Non determinato. 1. 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. 2. 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. 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 ritonavir (mg)**	**Medicinale valutato**	**AUC**	**C_{min}**
Didanosina	200 q12h	600 q12h 2 h 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 tra una somministrazione e l'altra. Non è necessario modificarne la posologia.				
Delavirdina	400 q8h	600 q12h	Delavirdine[1] Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑75%
	In base al confronto con dati storici, la farmacocinetica di				

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	delavirdina non sembra essere influenzata da ritonavir. Nel caso in cui ritonavir venga usato in associazione a delavirdina, si potrebbe prendere in considerazione 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 può essere somministrato con ritonavir per aumentare l'esposizione a maraviroc. Per ulteriori informazioni, 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 né di ritonavir.				
Raltegravir	400 singola	100 q12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
	La co-somministrazione di ritonavir e raltegravir porta ad una minore riduzione dei livelli di raltegravir				
Zidovudina	200 q8h	300 q6h	Zidovudina	↓ 25%	ND
	Ritonavir può indurre la glicuronidazione di zidovudina, il che determina ad 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 ritonavir (mg)**	**Effetto sull'AUC del medicinale co-somministrato**	**Effetto sulla C_{max} del medicinale co-somministrato**

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Antagonisti alfa$_1$-adrenorecettori				
Alfuzosina	È' probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina ed è pertanto **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).			
Derivati dell'amfetamina				
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).			
Analgesici				
Buprenorfina	16 q24h	100	↑57%	↑ 77%
Norbuprenorfina		q12h	↑33%	↑108%
Metaboliti glucuronidi			↔	↔
	L'incremento nei livelli plasmatici di buprenorfina e del suo metabolita attivo non hanno indotto modifiche farmacodinamiche clinicamente significative in una popolazione di pazienti tolleranti agli 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 Caratteristiche 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 **controindicata** (vedere 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.			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Metadone[1]	5, dose singola	500 q12h	↓36%	↓38%
	Può 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 – possono ridursi come risultato dell'induzione della glicuronidazione.			
Antianginosi				
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).			
Antiaritmici				
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 **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).			
Digossina	0.5 dose singola somministrata per endovena	300 q12h, 3 giorni	↑ 86%	ND
	0.4 dose orale singola	200 q12h, 13 giorni	↑ 22%	↔
	Tale interazione può 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).			
Antiasmatico				
Teofillina[1]	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓43%	↓32%
	Può essere necessaria una dose maggiore di teofillina nel			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	momento in cui venga co-somministrata con ritonavir, a causa dell'induzione del CYP1A2.			
Agenti antitumorali				
Afatinib	20 mg, dose singola	200 q12h/1h prima	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, dose singola	200 q12h/ cosom minist rato	↑ 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 Cmax dipende dal tempo di somministrazione di ritonavir. È necessario prestare estrema cautela quando afatinib viene somministrato con ritonavir (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di afatinib). Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.			
Abemaciclib	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di abemaciclib e ritonavir. Se questa co-somministrazione viene giudicata inevitabile, fare riferimento al RCP di abemaciclib per le raccomandazioni sull'aggiustamento del dosaggio. Monitorare le reazioni avverse correlate ad abemaciclib.			
Apalutamide	L'apalutamide è un induttore del CYP3A4 da moderato a forte e ciò può comportare una riduzione dell'esposizione a ritonavir e una potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, le concentrazioni sieriche possono essere aumentate quando viene somministrato in concomitanza con ritonavir provocando dei potenziali eventi avversi gravi tra cui convulsioni. Non è raccomandato l'uso concomitante di ritonavir con apalutamide.			
Ceritinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. È			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	necessario prestare estrema cautela quando ceritinib viene somministrato con ritonavir. 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 sieriche possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con ritonavir che possono aumentare il rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La somministrazione concomitante di encorafenib e ritonavir deve essere evitata. Se si ritiene che il beneficio superi il rischio e si deve usare ritonavir, i pazienti devono essere attentamente monitorati per motivi di sicurezza.			
Ibrutinib	Le concentrazioni sieriche 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 sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir. L'uso concomitante di neratinib con ritonavir è controindicato a causa di reazioni potenziali gravi e /o potenzialmente letali, 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).			
Anticoagulanti				
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			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	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 ritonavir 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 del R-warfarin può 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.			
Anticonvulsivanti				
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.			
Antidepressivi				
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 della, 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).			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Desipramina	100, dose orale singola	500 q12h	↑145%	↑22%
	L'AUC e la C_{max} 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.			
Trattamenti anti-gotta				
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.			
Antistaminici				
Astemizolo, terfenadina	É probabile che la co-somministrazione con Ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina ed è pertanto **controindicata** (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-			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	somministrata con ritonavir.			
Antinfettivi				
Acido fusidico	É probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche sia di acido fusidico sia di ritonavir. Pertanto è controindicata (vedere paragrafo 4.3).			
Rifabutina[1]	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 controindicato (vedere paragrafo 4.3). Nel caso di co-somministrazione con inibitori della proteasi selezionati associato a ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico può 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 poter disporre di dati più precisi sulle raccomandazioni specifiche da seguire. Si devono inoltre tenere in considerazione le indicazioni 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 (prossimo 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 **controindicato** 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.			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, la co-somministrazione deve essere evitata. 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%
	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%.			
Delamanid	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			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	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).			
Eritromicina, itraconazolo	Ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, inibisce il CYP3A4 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 l'eritromicina o l'itraconazolo vengano co-somministrati con ritonavir.			
Chetoconazolo	200 al giorno	500q12 h	↑3.4-volte	↑55%
	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.			
Sulfametoxazolo/Trimetoprim[2]	800/160, dose singola	500q12 h	↓20% / ↑20%	↔
	Non è necessario un aggiustamento della dose di sulfametoxazolo/trimetoprim in corso di concomitante terapia con ritonavir.			
Antipsicotici/Neurolettici				
Clozapina, pimozide	É probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina o pimozide. Pertanto è controindicata (vedere paragrafo 4.3).			
Aloperidolo, risperidone, tioridazina	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 (vedere paragrafo 4.3).			
Lurasidone	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).			
Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, le concentrazioni di quetiapina devono aumentare. La			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	somministrazione concomitante di ritonavir e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità quetiapina correlata.
Agonisti-ß2- (lunga durata d'azione)	
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.
Calcio-antagonisti	
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.
Antagonisti dell'endotelina	
Bosentan Riociguat	La co-somministrazione di bosentan e ritonavir può aumentare la concentrazione massima (C_{max}) del bosentan allo steady state e l'area sotto la curva (AUC) 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 ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di riociguat).
Derivati del Ergot	
Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	La co-somministrazione di ritonavir probabilmente determina un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati della segale cornuta. E' pertanto **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).
Agenti della motilità gastrointestinale	
Cisapride	La co-somministrazione di ritonavir probabilmente determina un incremento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. E' pertanto **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).
HCV Antivirali ad Azione Diretta	
Glecaprevir/pibrentasvir	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione della Pglicoproteina, BCRP e OATP1B da parte di ritonavir. La somministrazione concomitante di glecaprevir/pibrentasvir e ritonavir non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

aumenti di ALT associati ad una maggiore esposizione a glecaprevir.				
HCV Inibitori della Proteasi				
Simeprevir	200 una volta al giorno	100d12 h	↑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.			
Inibitori della HMG Co-A - Reduttasi				
Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina	È 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, sia usato 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 **controindicata** (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 può essere causato da una inibizione delle proteine di trasporto. Qualora l'atorvastatina o rosuvastatina vengano utilizzati 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.			
Contraccettivi ormonali				
Etinilestradiolo	50 µg, dose singola	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
	Poiché ritonavir determina una riduzione delle concentrazioni di etinilestradiolo, 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			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	(vedere paragrafo 4.4).			
Immunosoppressori				
Ciclosporina, tacrolimus, everolimus	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4. Di conseguenza, si presume possa aumentare le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina, tacrolimus o di 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.			
Agenti modificatori dei lipidi				
Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano l'esposizione al lomitapide, con potenti inibitori aumentando l'esposizione di circa 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, si prevede che le concentrazioni di lomitapide aumentino. L'uso concomitante di ritonavir con lomitapide è controindicato (vedere informazioni sulla prescrizione di lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).			
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE 5)				
Avanafil	50, dose singola	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 – 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 **controindicata** nei pazienti che presentano ipertensione delle arterie polmonari (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 RCP di tadalafil.			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Vardenafil	5, dose singola	600 q12h	↑49-volte	↑13-volte
	L'uso concomitante di vardenafil con ritonavir è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3.)			
Sedativi/ipnotici				
Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam somministrato per via orale e parenterale	É probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam ed è pertanto **controindicata** (vedere paragrafo 4.3). Midazolam viene ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La co-somministrazione di midazolam e ritonavir può causare un forte aumento della concentrazione di questa benzodiazepina. Non sono stati svolti studi di interazione farmacologica sulla co-somministrazione di ritonavir 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, ritonavir 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 ritonavir 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 ritonavir 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 dell'attività 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%
	É probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di triazolam ed è pertanto **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).			
Petidina	50, dose orale singola	500 q12h	↓62%	↓59%
Metabolita			↑47%	↑87%

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

norpetidina	L'uso di petidina e ritonavir è **controindicato** 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 paragrafo 4.3.			
Alprazolam	1, dose singola	200 q12h, 2 giorni	↑2.5 volte	↔
		500 q12h, 10 giorni	↓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.			
Buspirone	Ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; come conseguenza di questa interazione, 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.			
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%
	Il 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,			

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	poiché ritonavir ha anche dimostrato in vitro 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.
Steroidi	
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 del 86%); possono 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 glucocorticoidi a meno che i potenziali benefici derivanti dalla terapia 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 glucocorticoide usato e, al tempo stesso, occorre monitorarne attentamente gli effetti locali e sistemici. In alternativa, si può passare all'uso di un altro glucocorticoide che non sia substrato per il CYP3A4 (come, ad esempio, il beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione della terapia a base di glucocorticoidi, 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; come conseguenza di tale interazione è atteso un incremento

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	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.			
Prednisolone	20	200 q12h	↑28%	↑9%
	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 aumenta da 37 e 28% dopo 4 e 14 giorni con ritonavir, rispettivamente.			
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. Sulfametoxazolo è stato somministrato contemporaneamente a trimetoprim.			

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

Oltre alle interazioni elencate qui sopra, poiché 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-H_2: Gli inibitori di pompa protonica e gli antagonisti del recettore-H_2 (ad esempio omeprazolo o ranitidina) possono diminuire le concentrazioni di inibitori della proteasi co-somministrati. Per le specifiche informazioni riguardanti l'impatto degli anti-acidi 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), la co-somministrazione di omeprazolo o ranitidina non modifica in maniera

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 osservati nei sistemi di controllo di popolazione dei difetti alla nascita. I dati sugli animali hanno dimostrato la presenza di tossicità a carico della riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Ritonavir 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 ritonavir.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse di intensità variabile da moderata a grave, 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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.

Reazioni avverse osservate nel corso di studi clinici e post-marketing in pazienti adulti		
Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione avversa**
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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, vertigini, 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	Ipertensione, ipotensione inclusa ipotensione ortostatica, sensazione di freddo alle estremità.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Faringiti, dolore orofaringeo, tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale (superiore ed inferiore), nausea, diarrea (anche grave con squilibrio elettrolitico), vomito
	Comune	Anoressia, flatulenza, ulcere orali, emorragia gastrointestinale, malattia da reflusso gastroesofageo, pancreatite
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite (incluso aumento delle AST, ALT, GGT), aumento della bilirubinemia (incluso ittero)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Prurito, rash (incluso eritematoso e maculopapulare)
	Comune	Acne
	Raro	Sindrome di Stevens Johnson, Necrolisi tossica epidermica (TEN)

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune Comune	Artralgia e dolore dorsale Miosite, rabdomiolisi, mialgia, miopatia/aumento della creatin-fosfochinasi
Patologie renali e urinarie	Comune Non comune	Aumento della minzione, danno renale (ad es. oliguria, creatinina elevata) Insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Comune	Affaticamento inclusa astenia, rossore, sensazione di calore Febbre, calo ponderale
Esami diagnostici	Comune Non comune	Incremento delle amilasi, riduzione della tiroxina libera e totale Iperglicemia, ipermagnesemia, incremento della fosfatasi alcalina

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Pazienti in trattamento con ritonavir da solo o associato ad altri antiretrovirali hanno mostrato transaminasi fino a 5 volte il valore normale, epatiti clinicamente manifeste e ittero.

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).

All'inizio della terapia antiretrovirale combinata (CART), nei soggetti HIV positivi con immunodeficienza di grado severo, è possibile che si manifesti una reazione infiammatoria ad agenti patogeni opportunisti asintomatici o residui. Sono state riportate anche patologie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); comunque, il tempo di insorgenza riportato è molto variabile e può 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 conclamata infezione HIV possono essere a rischio di ipertrigliceridemia e pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Il profilo di sicurezza di ritonavir nei bambini dai 2 anni di età e maggiori 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 all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 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, è improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del medicinale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 pari a 100 mg al giorno o pari a 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 dell'HIV-1 e HIV-2, attivo per via orale. L'inibizione della proteasi dell'HIV rende l'enzima incapace di trasformare il precursore poliproteico gag-pol, con conseguente produzione di particelle HIV di morfologia immatura, incapaci di iniziare nuovi cicli di infezione. Ritonavir ha un'affinità selettiva per la proteasi dell'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 provata 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 steady state con 600 mg due volte al giorno. Nessun soggetto ha presentato un aumento del QTcF > 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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

variazioni medie rispetto al basale nell'intervallo PR sono state 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 dell'HIV-1 resistenti al 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 del ritonavir (somministrato in monoterapia o in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui markers 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 < 100 cellule/µl, è stata dimostrata una riduzione della mortalità e della incidenza di eventi clinici che determinano 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/µl), 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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattato con ritonavir+zidovudina e -0.42 log_{10} nel gruppo trattato con sola zidovudina.

Il proseguimento 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 clinico concluso nel 1998, aperto su bambini HIV-infetti, 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 triplo regime (ritonavir, zidovudina e lamivudina) .

In uno studio completato nel 2003, 50 bambini HIV-1 positivi, di età compresa tra le 4 settimane e i 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^2 ogni 12 ore, somministrato in associazione a 160 mg/m^2 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 valori di RNA HIV-1 ≤ 400 copie/ml alla 16ª settimana ed alla 104ª settimana, rispettivamente. 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, affetti da HIV-1 che non erano stati precedentemente trattati con inibitore della proteasi né con lamivudina e/o stavudina hanno assunto ritonavir a dosaggio pari a 350 o 450 mg/m^2 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^2 rispettivamente, ha raggiunto valori di RNA HIV-1 ≤ 400 copie/ml alla 48ª settimana.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Poiché non esiste una formulazione parenterale di ritonavir, non sono state determinate l'entità di assorbimento e la biodisponibilità assoluta. La farmacocinetica di ritonavir somministrato adottando regimi a dosi multiple è stata studiata in volontari adulti HIV-positivi 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 a 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La seguente tabella riporta i parametri farmacocinetici osservati nel corso di vari regimi posologici 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 sotto condizioni di alimentazione.

	Regime posologico di ritonavir				
	100 mg una volta al giorno	100 mg due volte al giorno[1]	200 mg una volta al giorno	200 mg due volte al giorno	600 mg due volte al giorno
C_{max}	0,84 ±	0,89	3,4 ±	4,5 ± 1,3	11,2 ±
C_{trough}	0,08 ±	0,22	0,16 ±	0,6 ± 0,2	3,7 ±
$AUC_{12 \text{ o } 24}$ (µg·h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ±31,5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5
Cl/F (L/h)	17,2 ±	16,1	10,8 ±	10,0 ± 3,2	8,8 ±

[1] I valori sono espressi sotto forma di medie geometriche. Nota Bene: ritonavir è stato somministrato dopo i pasti in tutti i regimi sopraelencati.

Effetti del cibo sull’assorbimento orale:
Il cibo diminuisce leggermente la biodisponibilità di ritonavir compresse rivestite con film. La somministrazione di una singola dose di ritonavir 100 mg compresse rivestite con film 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 (VB/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 (HSA) con affinità sovrapponibile.
Gli studi di distribuzione tissutale con ritonavir-C^{14} marcato 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.

Metabolismo:
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 gli esperimenti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il ritonavir subisce soprattutto un metabolismo di tipo ossidativo. Nell’uomo sono stati evidenziati quattro metaboliti del ritonavir. Il metabolita dell’ossidazione, l’isopropiltiazolo (M-2) è il principale, ed esplica

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 compromissione della funzionalità epatica
Dopo dosaggio multiplo di ritonavir in volontari sani (500 mg due volte al giorno) ed in soggetti con compromissione 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 danno della funzionalità renale
I parametri farmacocinetici di ritonavir non sono stati studiati nei pazienti affetti da danno renale. Tuttavia, poiché la clearance renale di ritonavir è trascurabile, si presume che nei pazienti affetti da danno renale, non si debbano verificare variazioni della clearance corporea totale.

Pazienti in età pediatrica
Sono stati valutati i parametri farmacocinetici allo steady state in bambini HIV infetti di età superiore ai 2 anni, che hanno assunto dosi comprese tra 250 mg/m^2 due volte al giorno a 400 mg/m^2 due volte al giorno. Le concentrazioni di ritonavir ottenute dopo assunzione di ritonavir 350-400 mg/m^2 due volte al giorno nei pazienti pediatrici sono risultate paragonabili a quelle ottenute in soggetti adulti che hanno assunto ritonavir 600 mg (approssimativamente 330 mg/m^2) due volte al giorno. Tra i vari gruppi di dosaggio, la clearance orale di ritonavir (CL/F/m^2) è

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

risultata essere 1,5 – 1,7 volte più rapida nei pazienti pediatrici di età superiore ai 2 anni rispetto ai soggetti adulti.

I parametri farmacocinetici di ritonavir sono stati valutati allo steady state nei bambini HIV positivi di età inferiore ai 2 anni che hanno assunto dosi comprese tra 350 mg/m^2 due volte al giorno e 450 mg/m^2 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^2) due volte al giorno. Tra i vari gruppi di dosaggio, la clearance orale di ritonavir (CL/F/m^2) è diminuita con l'età con valori medi pari a 9,0 L/ora/m^2 nei bambini di età inferiore ai 3 mesi, a 7,8 L/ora/m^2 nei bambini di età compresa tra i 3 mesi e i 6 mesi ed a 4,4 L/ora/m^2 nei bambini di età compresa tra i 6 ed i 24 mesi di età.

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 (RPE) 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 e 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.

Non è stata dimostrata mutagenicità o clastogenicità dovuta al ritonavir in una serie di test *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames su *Salmonella typhimurium* ed *Escherichia coli*, il test del linfoma murino, il test del micronucleo ed i test di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
Sorbitano laurato (E_493)
Silice colloidale anidra (E_551)
Calcio idrogeno fosfato anidro
Sodio stearil fumarato

Film di rivestimento:
Ipromellosa (E_464)
Biossido di titanio (E_171)
Macrogol 400 (E_1521)
Macrogol 3350 (E_1521)
Idrossipropilcellulosa (E_463)
Talco (E_553b)
Silice colloidale anidra (E_551)
Polisorbato 80 (E_433)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Validità dopo la prima apertura del flacone: 4 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in flaconi di colore bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) chiusi con un tappo a prova di bambino (tappo a vite) in polipropilene bianco.
Confezioni: 30, 120 compresse rivestite con film.
Multiscatola:
60 (2x30) compresse rivestite con film,
90 (3x30) compresse rivestite con film,
180 (2x[3x30]) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
L.go U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 043359013 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
AIC n. 043359025 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 (2x30) COMPRESSE IN FLACONE HDPE
AIC n. 043359037 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 (3x30) COMPRESSE IN FLACONE HDPE
AIC n. 043359049 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
AIC n. 043359052 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180 (2X3x30) COMPRESSE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/04/2016
Data del rinnovo più recente: 08/10/2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).