

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ritonavir Accord 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 6,15 mg di sodio stearil fumarato equivalente a 0,362 mg di sodio.

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 Accord devono essere ingerite intere e non vanno masticate, rotte o frantumate.

Posologia

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

Quando ritonavir è utilizzato come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori della proteasi (IP) si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) 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:

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 1.000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in pazienti con esperienza di trattamento antiretrovirale (ART). In pazienti ART-naive 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 1.000 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 naive).

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 Caratteristiche 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-naive.

Bambini ed 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 delle Proteasi per i 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 danno renale, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dell'inibitore della proteasi co-somministrato.

Compromissione epatica: Ritonavir non deve essere somministrato come potenziatore farmacocinetico ai pazienti affetti da malattia epatica scompensata (vedere paragrafo 4.3). In assenza di studi di farmacocinetica condotti in pazienti con insufficienza epatica severa stabile (Child Pugh di Grado C) non scompensati, è necessario prestare cautela nel caso in cui ritonavir venga somministrato come potenziatore farmacocinetico, questo perché 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 Accord 100 mg compresse rivestite con film è di 600 mg (6 compresse) due volte al giorno (per un totale di 1.200 mg al giorno) per bocca.

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 ed adolescenti (2 anni di età o superiore): il dosaggio raccomandato di ritonavir nei bambini è di 350 mg/m² per bocca 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/m², incrementata ad intervalli di 2-3 giorni di 50 mg/m² 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.

Schema posologico di conversione da soluzione orale a compresse nei bambini

Dosaggio soluzione orale	Dosaggio compresse
175 mg (2,2 ml) due volte al giorno	200 mg al mattino e 200 mg alla sera
350 mg (4,4 ml) due volte al giorno	400 mg al mattino e 300 mg alla sera
437.5 mg (5,5 ml) due volte al giorno	500 mg al mattino e 400 mg alla sera
525 mg (6,6 ml) due volte al giorno	500 mg al mattino e 500 mg alla sera

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 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.

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ritonavir Accord nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 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 cosomministrato, 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		
Antagonista α 1-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	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax. Aumento del rischio della sindrome da lisi tumorale alla dose iniziale e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.5)
Antiarritmici	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, 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 riduzione delle concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e la possibile perdita dell'effetto terapeutico (vedere

		paragrafo 4.5.)
Antigottosi	Colchicina	Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente pericolose per la vita in pazienti con danno renale e/o compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Antistaminici	Astemizolo, terfenadina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questi medicinali.
Antimicobatterici	Rifabutina	E' controindicato l'impiego contemporaneo di ritonavir (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 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.
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).
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 cosomministrazione di sildenafil in pazienti con disfunzione erettile.

	Vardenafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di vardenafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5.)
Sedativi/ipnotici	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam orale e triazolam	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam orale e triazolam. Di conseguenza, aumento del rischio di sedazione estrema e depressione respiratoria dovute a questi medicinali (per le avvertenze su midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5).
Diminuzione dei livelli di ritonavir		
Prodotti a base di erbe	Erba di San Giovanni	I prodotti a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) a causa del rischio di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti clinici di ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ritonavir non è una cura per l'infezione da HIV-1 o l'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 Accord contiene sodio

Questo medicinale contiene 0,362 mg di sodio per compressa. Deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta a contenuto di sodio controllato.

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 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 ematomi 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 reintrodotta nel caso in cui fosse stato sospeso. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati della possibilità che si verifichi un aumento degli episodi emorragici.

Peso e parametri metabolici

Durante la 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 dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'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 Accord 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 jirovecii*. 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); comunque, il tempo di insorgenza riportato è molto variabile e può verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

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 anche paragrafo 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

E' stato osservato che in alcuni soggetti adulti sani ritonavir determina un modesto prolungamento asintomatico dell'intervallo PR. In soggetti che assumevano ritonavir, sono stati descritti rari casi di blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado, in pazienti con sottostante malattia cardiaca strutturale e con pre-esistenti anomalie del sistema di conduzione o in pazienti che assumevano medicinali già noti per determinare un prolungamento dell'intervallo PR (come verapamil o atazanavir) ritonavir 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 siano valide anche quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico alla dose di 100 mg e 200 mg. Nel caso in cui ritonavir venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico, devono essere prese in considerazione tutte le informazioni dettagliate disponibili sulle avvertenze e precauzioni relative allo specifico IP 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. E' 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 rhabdomiolisi. Deve essere prestata molta cautela e deve essere considerata una riduzione della dose, qualora ritonavir debba essere utilizzato in concomitanza con atorvastatina, che viene metabolizzata in misura minore dal CYP3A. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, in caso di co-somministrazione con ritonavir si è osservato un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma 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).

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 a metodi 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'uso concomitante di ritonavir non è raccomandato a causa del potenziale aumento dell'esposizione a riociguat (vedere paragrafo 4.5).

Vorapaxar

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

Bedaquilina

Potenti inibitori del CYP3A4 come gli inibitori della proteasi possono aumentare l'esposizione alla bedaquilina che potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla bedaquilina. Pertanto, l'associazione di bedaquilina con ritonavir deve essere evitata. Tuttavia, se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda maggiore frequenza sia del monitoraggio elettrocardiografico che del monitoraggio delle transaminasi (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della 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. E' stato dimostrato che dosi più elevate di ritonavir risultano associate ad un' aumentata incidenza di reazioni avverse. La co-somministrazione di saquinavir e ritonavir ha dato luogo alla comparsa di gravi reazioni avverse, soprattutto chetoacidosi diabetica e disturbi epatici, specialmente nei pazienti affetti da epatopatia pre-esistente.

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

Tipranavir

la co-somministrazione di tipranavir con 200 mg di ritonavir è stato associato ad episodi di epatite clinicamente manifesta ed a scompenso epatico, alcuni 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 poichè 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

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 Accord 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 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 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.

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
Amprenavir	600 q12h			100 q12h	Amprenavir ²
Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Gli studi hanno dimostrato che la dose giornaliera assunta in associazione ad una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno è superiore a quella assunta da bambini a causa del rischio di tossicità dovuto agli eccipienti presenti nelle due formulazioni. Prodotto di amprenavir.					
Atazanavir	300 q24h			100 q24h	Atazanavir Atazanavir ¹
Ritonavir aumenta i livelli sierici di atazanavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Atazanavir una volta al giorno assunta insieme ad una dose di ritonavir pari a 100 mg una volta al giorno. Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atazanavir.					
Darunavir	600, singola			100 q12h	Darunavir
Ritonavir aumenta i livelli sierici di darunavir come risultato dell'inibizione del CYP3A4. Non sono state studiate dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno assunte in associazione con darunavir. Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.					
Fosamprenavir	700 q12h			100 q12h	Amprenavir
Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir (da fosamprenavir) come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. La dose giornaliera assunta in associazione con ritonavir (100 mg due volte al giorno) è superiore a quella assunta da bambini a causa del rischio di tossicità dovuto agli eccipienti presenti nelle due formulazioni. Per assicurare l'effetto terapeutico, i trial clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia della dose giornaliera assunta in associazione 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 associazione con 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
	400 q12h			400 q12h	Ritonavir Indinavir ³ Ritonavir
Ritonavir aumenta i livelli sierici di indinavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati i livelli sierici di indinavir in seguito all'assunzione di ritonavir superiore a 100 mg due volte al giorno. Nei casi in cui si somministrano ritonavir (100 mg due volte al giorno) e indinavir, il livello sierico di indinavir potrebbe aumentare.					
Nelfinavir	1.250 q12h			100 q12h	Nelfinavir
	750, singola			500 q12h	Nelfinavir Ritonavir
Ritonavir aumenta i livelli sierici di nelfinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati i livelli sierici di nelfinavir in seguito all'assunzione di ritonavir superiore a 100 mg due volte al giorno si è osservato un beneficio minimo o nessun beneficio.					
Saquinavir	1.000q12h	100 q12h	Saquinavir ⁴	↑ 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 una volta al giorno assunta insieme a saquinavir 1.000 mg due volte al giorno fornisce un'esposizione sistemica a saquinavir superiore a quella assunta da bambini a causa del rischio di tossicità dovuto agli eccipienti presenti nelle due formulazioni. Saquinavir tre volte al giorno senza ritonavir. In uno studio clinico eseguito su volontari sani, effettuato allo scopo di valutare l'effetto di ritonavir 100 mg due volte al giorno, dopo un periodo di 1-5 giorni di cosomministrazione, è stata osservata tossicità sistemica di normalità. A causa del rischio di epatotossicità grave, saquinavir/ritonavir non devono essere somministrati con altri medicinali. Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di saquinavir.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑ 11 volte	
Ritonavir aumenta i livelli sierici di tipranavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Tipranavir deve essere co-somministrato con ritonavir. Non devono essere usate dosi di ritonavir inferiori a 200 mg due volte al giorno insieme a tipranavir poichè possono ridurre l'efficacia di tipranavir. Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tipranavir.					

ND: Non determinate

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

1. In base ad un confronto con una dose pari a 400 mg di atazanavir una volta al giorno somministrato da solo, in un

2. In base ad un confronto con una dose pari a 1.200 mg di amprenavir due volte al giorno somministrato da solo, in un

Esula dalla competenza dell'Agente Nazionale per la Sicurezza dei Farmaci. In caso di eventuali violazioni di parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Antagonisti dell'endotelina

Bosentan	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)
Riociguat	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. La co-somministrazione di riociguat con Ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di riociguat).

Derivati dell'Ergotina

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).
-----------	--

Inibitori della Proteasi HCV

Simeprevir	200 qd	100d12h	↑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 dell'HMG Co-A Reduttasi

Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina	E' atteso un aumento marcato delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori della HMG-CoA-reduttasi che hanno un metabolismo dipendente in larga misura dal CYP3A, quali la lovastatina e la simvastatina, quando cosomministrati con ritonavir, sia usato come agente antiretrovirale sia come potenziatore farmacocinetico. Poichè gli aumenti delle concentrazioni di lovastatina e simvastatina possono esporre i pazienti ad un rischio maggiore di insorgenza di miopatie, compresa la rhabdomiolisi, 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%
Poichè 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. E' probabile che ritonavir alteri il profilo emorragico uterino e riduca l'efficacia dei contraccettivi contenenti estradiolo (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.
--------------------------------------	--

Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)

Avanafil	50, singola dose	600 q12h	↑ 13 volte	↑ 2,4 volte
L'uso concomitante di avanafil con ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3.)				
Sildenafil	100, singola dose	500 q12h	↑ 11 volte	↑ 4volte
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, singola dose	200 q12h	↑ 124%	↔
La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile e ritonavir - come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico - deve avvenire con la massima cautela a dosi ridotte non superiori a 10 mg ogni 72 ore, con attento monitoraggio delle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). Quando tadalafil è co-somministrato con ritonavir in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o al foglio illustrativo di tadalafil.				
Vardenafil	5, singola dose	600 q12h	↑ 49 volte	↑ 13 volte
L'uso concomitante di vardenafil con ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3.)				

Sedativi/ipnotici

Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, somministrato per via orale e parenterale midazolam	E' 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 cosomministrazione 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, singola dose	200, 4 dosi	↑ > 20 volte	↑ 87%
E' 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%

Norpetidina

L'uso di petidina e ritonavir è **controindicato** a causa dell'aumento delle concentrazioni del suo metabolita, la norpetidina, che esplica sia un'azione analgesica sia una funzione stimolante del SNC. Concentrazioni elevate di norpetidina possono aumentare il rischio di insorgenza degli effetti avversi a carico del SNC (ad esempio, crisi convulsive), vedere paragrafo 4.3.

Alprazolam	1, singola dose	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, poichè 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 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.

ND: Non determinato

1. In base ad un confronto con un gruppo parallelo

2. Sulfametossazolo è stato somministrato contemporaneamente a trimetoprim.

Sono stati segnalati eventi cardiaci e neurologici in caso di co-somministrazione di ritonavir e disopiramide, mexiletina o 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 quando ritonavir è usato 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-H₂:

Gli inibitori di pompa protonica e gli antagonisti del recettore-H₂ (ad esempio omeprazolo o ranitidina) possono diminuire le concentrazioni di inibitore delle 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 inibitore delle proteasi potenziati con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), la co-somministrazione di omeprazolo o ranitidina non modifica in maniera significativa l'efficacia di ritonavir in quanto potenziatore farmacocinetico, nonostante una lieve modifica della sua esposizione (circa 6-18%).

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.

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 Accord può essere utilizzato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

Ritonavir interagisce negativamente con i contraccettivi orali (CO). 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 nessun motivo se stanno assumendo Ritonavir Accord.

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 e utilizzare macchinari. Il capogiro è un effetto indesiderato noto di questo medicinale, questo deve essere tenuto in considerazione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

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

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse di intensità 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
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, dispepsia
	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, eruzione cutanea (incluso eritematosa e maculopapulare)
	Comune	Acne
	Raro	Sindrome di Stevens Johnson, Necrolisi tossica epidermica (TEN)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia e dolore dorsale
	Comune	Miosite, rabdomiolisi, mialgia, miopatia/ aumento della creatin-fosfochinasi
Patologie renali e urinarie	Comune	Aumento della minzione, danno renale (ad es. oliguria, creatinina elevata)

	Non comune	Insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento inclusa astenia, rossore, sensazione di calore
	Comune	Febbre, calo ponderale
Esami diagnostici	Comune	Incremento delle amilasi, riduzione della tiroxina libera e totale
	Non comune	Iperglicemia, ipermagnesemia, incremento della fosfatasi alcalina

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Pazienti in trattamento con ritonavir da solo o associato ad altri antiretrovirali hanno mostrato incrementi nelle transaminasi epatiche fino a 5 volte il limite superiore o 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); 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).

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 Accord nei bambini di 2 o più anni di età è simile a quello osservato 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'esperienza di sovradosaggio acuto di ritonavir nell'uomo è limitata. Un paziente arruolato in una sperimentazione clinica ha assunto 1.500 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. Poichè 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

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 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 (sommministrato 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/ μ l, 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/ μ l), e che non avevano ricevuto precedente terapia antiretrovirale, il ritonavir utilizzato in monoterapia o in associazione con zidovudina ha ridotto la carica virale plasmatica ed ha determinato un aumento della conta dei CD4. La variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base, in 48 settimane di trattamento, è stata di $-0,88 \log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a $-0,66 \log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir+zidovudina e $-0,42 \log_{10}$ nel gruppo trattato con sola zidovudina.

Il 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/m² ogni 12 ore, somministrato in associazione a 160 mg/m² 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 16^a settimana ed alla 104^a 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 nè con lamivudina e/o stavudina hanno assunto ritonavir a dosaggio pari a 350 o 450 mg/m² 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/m² rispettivamente, ha raggiunto valori di RNA HIV-1 ≤ 400 copie/ml alla 48^a settimana.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Poichè non esiste una formulazione parenterale di ritonavir, non sono state determinate l'entità di assorbimento e la biodisponibilità 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.

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} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{trough}	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 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	~3-5
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

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-C¹⁴ 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:

E' 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 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 con 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 pediatrici

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/m² due volte al giorno a 400 mg/m² due volte al giorno. Le concentrazioni di ritonavir ottenute dopo assunzione di ritonavir 350-400 mg/m² 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/m²) due volte al giorno. Tra i vari gruppi di dosaggio, la clearance orale di ritonavir (CL/F/m²) è 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/m² due volte al giorno e 450 mg/m² 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/m²) due volte al giorno. Tra i vari gruppi di dosaggio, la clearance orale di ritonavir (CL/F/m²) è diminuita con l'età con

valori medi pari a 9,0 L/ora/m² nei bambini di età inferiore ai 3 mesi, a 7,8 L/ora/m² nei bambini di età compresa tra i 3 mesi e i 6 mesi ed a 4,4 L/ora/m² 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.

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

Compresa:

Copovidone

Sorbitano laurato (E493)

Silice colloidale anidra (E551)

Calcio idrogeno fosfato anidro

Sodio stearil fumarato

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)

Biossido di titanio (E171)

Macrogol

Idrossipropilcellulosa (E463)

Talco (E553b)

Silice colloidale anidra (E551)

Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo prima apertura del flacone: 120 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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 e 120 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF, Regno Unito

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045153018 "100 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE

045153020 "100 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Giugno 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO