

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Norvir 100 mg polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore da beige/giallo chiaro a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

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

Adulti

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

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

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

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

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

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

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

riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir per ulteriori informazioni sulla posologia “una volta al giorno” in pazienti precedentemente trattati con ART.

Darunavir 800mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno in pazienti ART-naïve.

Bambini e adolescenti

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

Popolazioni speciali

Compromissione Renale

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

Compromissione Epatica

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

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

Adulti

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

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

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

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

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

Il dosaggio raccomandato di Norvir polvere per sospensione orale nei bambini è di 350 mg/m² per bocca due volte al giorno e non si devono superare i 600 mg due volte al giorno. La dose iniziale di Norvir deve essere di 250 mg/m², incrementata ad intervalli di due-tre giorni di 50 mg/m² due volte al giorno.

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

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

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

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

La Superficie Corporea può essere calcolata con la seguente equazione:

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

Per calcolare il volume da somministrare (in ml) per superfici corporee intermedie non incluse nella tabella sopra, la superficie corporea deve essere moltiplicata per un fattore pari a: 25 per una dose da 250 mg/m²; 30 per 300 mg/m²; e 35 per 350 mg/m².

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

Classe Farmacologica del Medicinale	Medicinali inclusi nella Classe Farmacologica	Razionale
Concomitante incremento o diminuzione del livello del medicinale		
Antagonista α_1 -Adrenorecettore	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina, che può determinare ipotensione severa (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.

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Ritonavir usato come ART o come potenziatore farmacocinetico

Pazienti con diarrea cronica o malassorbimento

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

Emofilia

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

Peso e parametri metabolici

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

Pancreatite

Si deve prendere in considerazione la possibile diagnosi di pancreatite nel caso in cui si presentino sintomi clinici (nausea, vomito, dolori addominali) o alterazioni dei valori di laboratorio (quali l'aumento della lipasi o dell'amilasi nel siero) suggestivi di pancreatite. I pazienti che presentano tale

sintomatologia devono essere attentamente valutati e la terapia con Norvir deve essere sospesa nel caso in cui la diagnosi di pancreatite dovesse essere confermata (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

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

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

Patologia epatica

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

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

Patologie renali

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

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

Errore nella somministrazione del farmaco

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

Osteonecrosi

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

Prolungamento dell'intervallo PR

E' stato osservato che in alcuni soggetti adulti sani, ritonavir determina un modesto prolungamento asintomatico dell'intervallo PR. In soggetti che assumevano ritonavir, sono stati descritti rari casi di blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado, in pazienti con sottostante malattia cardiaca strutturale e con pre-esistenti anomalie del sistema di conduzione o in pazienti che assumevano medicinali già noti per

determinare un prolungamento dell'intervallo PR (come verapamil o atazanavir). Norvir deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Interazioni con altri medicinali

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

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

Inibitori della PDE5

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

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

Inibitori della HMG-CoA-reduttasi

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

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

Colchicina

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

Digossina

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

Nei pazienti già in terapia con la digossina nel momento in cui si inizia il trattamento con ritonavir, la dose di digossina deve essere ridotta della metà rispetto a quella normalmente indicata per il paziente il

quale deve essere sottoposto ad un controllo più scrupoloso del normale per molte settimane dopo l'inizio della co-somministrazione di digossina e ritonavir.

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

Etinil-estradiolo

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

Glicocorticoidi

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

Trazodone

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

Rivaroxaban

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

Riociguat

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

Vorapaxar

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

Bedaquilina

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

Delamanid

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

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

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

Saquinavir

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

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

Tipranavir

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

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

Fosamprenavir

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

Atazanavir

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Uso di Ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale

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

biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati da queste vie, e potrebbe determinare una minore esposizione sistemica a tali medicinali, con potenziale interruzione o riduzione del loro effetto terapeutico.

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

Medicinali che influenzano i livelli di ritonavir

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

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

Medicinali che sono influenzati dall'uso di ritonavir.

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

Interazioni con Altri Medicinali – Ritonavir associato ad Inibitori della Proteasi

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Medicinale Valutato	Area Sotto la Curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C _{min})
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5 volte
Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Gli studi clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di 600 mg di amprenavir due volte al giorno assunto in associazione ad una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di amprenavir.					
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2 volte	↑11 volte ↑3-7 volte
Ritonavir aumenta i livelli sierici di atazanavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Gli studi clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di una dose pari a 300 mg di atazanavir una volta al giorno assunta insieme ad una dose di ritonavir pari a 100 mg una volta al giorno nei pazienti che hanno utilizzato questo tipo di trattamento. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atazanavir.					
Darunavir	600, singola	100 q12h	Darunavir	↑ 14 volte	
Ritonavir aumenta i livelli sierici di darunavir come risultato dell'inibizione del CYP3A. Darunavir deve essere somministrato con ritonavir per assicurare il suo effetto terapeutico. Non sono state studiate dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno assunte in associazione a darunavir. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto Caratteristiche del Prodotto di darunavir.					
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑2,4 volte	↑11 volte
Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir (da fosamprenavir) come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Fosamprenavir deve essere somministrato insieme a ritonavir al fine di assicurarne l'effetto terapeutico. I trial clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di una dose di fosamprenavir pari a 700 mg due volte al giorno assunta in concomitanza ad una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno. Non sono state studiate dosi di Ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno assunte in concomitanza a fosamprenavir. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fosamprenavir.					
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir ³	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
	400 q12h	400 q12h	Indinavir ³	↔	↑ 4 volte
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir aumenta i livelli sierici di indinavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati dosaggi adeguati per questa combinazione di medicinali, in relazione all'efficacia e sicurezza. Somministrando dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno si è osservato un beneficio minimo del potenziamento farmacocinetico mediato da ritonavir. Nei casi in cui si co-somministrino ritonavir (100 mg due volte al giorno) e indinavir (800 mg due volte al giorno), occorre prestare molta cautela poiché il rischio di nefrolitiasi potrebbe aumentare.					
Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑20-39%	ND
	750, singola	500 q12h	Nelfinavir	↑ 152%	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir aumenta i livelli sierici di nelfinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati dosaggi adeguati per questa associazione di medicinali, in relazione ad efficacia e sicurezza. Somministrando dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno si è osservato un beneficio minimo del potenziamento farmacocinetico mediato da ritonavir.					
Saquinavir	1000 q12h	100 q12h	Saquinavir ⁴	↑ 15 volte	↑ 5 volte
			Ritonavir	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Saquinavir ⁴	↑ 17 volte	ND
			Ritonavir	↔	↔

Ritonavir aumenta i livelli sierici di saquinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Saquinavir deve essere somministrato solo in associazione a ritonavir. Una dose di Ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno assunta insieme a saquinavir 1000 mg due volte al giorno fornisce un'esposizione sistemica a saquinavir per 24 ore simile o superiore alle esposizioni raggiunte somministrando 1200 mg di saquinavir tre volte al giorno senza ritonavir.

In uno studio clinico eseguito su volontari sani, effettuato allo scopo di studiare l'interazione della rifampicina 600 mg al giorno e saquinavir 1000 mg con ritonavir 100 mg due volte al giorno, dopo un periodo di 1- 5 giorni di co- somministrazione, è stata osservata tossicità epatocellulare grave, con incremento delle transaminasi fino a 20 volte il limite superiore della norma. A causa del rischio di epatotossicità, saquinavir/ritonavir non devono essere somministrati contemporaneamente con rifampicina.

Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di saquinavir.

Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir	↑11 volte	↑29 volte
			Ritonavir	↓40%	ND

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

ND: Non determinato.

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

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

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Medicinale Valutato	Area Sotto la Curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C _{min})
Didanosina	200 q12h	600 q12h, 2 ore dopo	Didanosina	↓13%	↔
Poiché si raccomanda di assumere ritonavir insieme ai pasti ed, invece, didanosina deve essere somministrata a stomaco vuoto, l'assunzione di questi due medicinali deve essere effettuata rispettando un intervallo di 2,5 ore. Non è necessario modificarne la posologia.					
Delavirdina	400 q8h	600 q12h	Delavirdina ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑50%	↑75%
In base al confronto con dati storici, la farmacocinetica di delavirdina non sembra essere influenzata da ritonavir. Nel caso in cui ritonavir venga usato in associazione a delavirdina, si potrebbe prendere in considerazione l'eventualità di una riduzione del dosaggio di ritonavir.					
Efavirenz	600 q24h	500 q12h	Efavirenz	↑21%	
			Ritonavir	↑17%	
Nei casi in cui efavirenz viene somministrato in associazione a ritonavir a dosaggio pieno da antiretrovirale, si è osservata una frequenza aumentata di comparsa delle reazioni avverse (ad esempio capogiri, nausea, parestesia) e delle anomalie di laboratorio (incremento degli enzimi epatici).					
Maraviroc	100 q12h	100 q12h	Maraviroc	↑161%	↑28%

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

Ritonavir aumenta i livelli sierici di maraviroc come risultato dell'inibizione del CYP3A. Maraviroc potrebbe essere somministrato con ritonavir per aumentare l'esposizione a maraviroc. Per ulteriori informazioni in merito, fare 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 riduzione minore dei livelli di raltegravir				
Zidovudina	200 q8h	300 q6h	Zidovudina	↓ 25% ND
Ritonavir può indurre la glicuronidazione di zidovudina, il che determina una lieve diminuzione dei livelli di zidovudina. Non sembrano necessari aggiustamenti della dose.				
ND: Non determinato				
1. In base al confronto con un gruppo parallelo.				

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
Antagonisti Alfa₁-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 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliti glucuronidi			↔	↔
Gli incrementi nei livelli plasmatici di buprenorfina e del suo metabolita attivo non hanno indotto modifiche farmacodinamiche clinicamente significative in una popolazione di pazienti tolleranti gli oppiacei. L'aggiustamento della dose di buprenorfina o di ritonavir può pertanto non essere necessario quando i due sono somministrati insieme. Quando ritonavir viene utilizzato in combinazione con un altro inibitore della proteasi e buprenorfina, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per ottenere informazioni specifiche sul dosaggio.				
Petidina, piroxicam, propoxifene	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di norpetidina, piroxicam, e propoxifene ed è pertanto controindicata (vedere il paragrafo 4.3).			
Fentanil	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4; come conseguenza di tale interazione ci si attendono incrementi delle concentrazioni plasmatiche di fentanil. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse (inclusa la depressione respiratoria) qualora fentanil venga co-somministrato con ritonavir.			
Metadone ¹	5, dose singola	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C_{max}) del Medicinale Co-somministrato
Morfina	<p>Potrebbe essere necessario somministrare dosi maggiori di metadone se assunto in concomitanza con ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale a causa dell'induzione della glicuronidazione. Deve essere considerato un eventuale aggiustamento della dose in funzione della risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.</p> <p>I livelli di morfina – se co-somministrata con ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale – potrebbero ridursi come risultato dell'induzione della glicuronidazione.</p>			
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, 3giorni	↑ 86%	ND
	0,4 dose orale singola	200 q12h, 13 giorni	↑ 22%	↔
Tale interazione potrebbe essere dovuta alla modifica dell'efflusso di digossina mediato dalla P-glicoproteina da parte di ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale. I livelli elevati di digossina osservati nei pazienti in terapia con ritonavir possono ridursi con il tempo a causa del fenomeno di induzione (vedere paragrafo 4.4).				
Antiasmatico				
Teofillina ¹	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
Potrebbe essere necessaria una dose maggiore di teofillina nel momento in cui venga co-somministrata con ritonavir, a causa dell'induzione del CYP1A2.				
Agenti Antitumorali e Inibitori della Chinasi				
Afatinib	20 mg, dose singola	200 q12h/1h prima	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, dose singola	200 q12h/ co-somministrato	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, dose singola	200 q12h/6h dopo	↑ 11%	↑ 5%
Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa della Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) e dell'inibizione acuta della P-gp da parte di ritonavir. L'entità degli aumenti della AUC e della C _{max} dipende dal tempo di somministrazione di ritonavir. È necessario prestare estrema cautela quando afatinib viene somministrato con Norvir (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di afatinib). Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.				
Abemaciclib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.			
La co-somministrazione di abemaciclib e Norvir deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di abemaciclib sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad abemaciclib.				

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 da moderato a forte e questo può portare a una ridotta esposizione di ritonavir e alla potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche possono aumentare in caso di co-somministrazione con ritonavir, con conseguenti potenziali eventi avversi gravi, comprese crisi convulsive.			
	L'uso concomitante di ritonavir con apalutamide non è raccomandato.			
Ceritinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. È necessario prestare estrema cautela quando ceritinib viene somministrato con Norvir. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento del dosaggio. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate a ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	Quando co-somministrati con ritonavir le loro concentrazioni plasmatiche possono aumentare, determinando un potenziale incremento dell'incidenza degli eventi avversi.			
Encorafenib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare in caso di co-somministrazione con ritonavir che può aumentare il rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La co-somministrazione di encorafenib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e ritonavir deve essere utilizzato, monitorare attentamente i pazienti per garantirne la sicurezza.			
Fostamatinib	La co-somministrazione di fostamatinib con ritonavir può aumentare l'esposizione al metabolita di fostamatinib R406, causando eventi avversi dose-correlati quali epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fostamatinib per le raccomandazioni sulla riduzione della dose nel caso in cui si verificano tali eventi.			
Ibrutinib	Le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, determinando un aumento del rischio di tossicità incluso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e ritonavir deve essere utilizzato, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per il rischio di tossicità.			
Neratinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir. L'uso concomitante di neratinib con Norvir è controindicato a causa di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).			
Venetoclax	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, determinando un aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di aumento della dose (vedere paragrafo 4.3 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax). Per i pazienti che hanno completato la fase di aumento della dose e che sono ad una dose giornaliera stazionaria di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax di almeno il 75% quando co-somministrato con forti inibitori di CYP3A (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax per istruzioni sul dosaggio).			
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 raccomandato nei pazienti che assumono rivaroxaban.			
Vorapaxar	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir. La co-somministrazione di vorapaxar con Norvir non è			

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di vorapaxar).				
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, dose singola	400 q12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
L'induzione del CYP1A2 e del CYP2C9 determina una diminuzione dei livelli di R-warfarin mentre l'effetto farmacocinetico osservato sull'S-warfarin risulta meno marcato quando somministrato in concomitanza al ritonavir. La diminuzione dei livelli dell'R-warfarin potrebbe determinare una riduzione degli effetti anticoagulanti. Di conseguenza, in caso di co-somministrazione di warfarin e ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, si raccomanda di tenere sotto controllo i parametri della coagulazione.				
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 di imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici ed avversi di questi medicinali qualora vengano co-somministrati con ritonavir usato come agente antiretrovirale (vedere paragrafo 4.4).			
Desipramina	100 dose orale singola	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
L'AUC e la C _{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	↑ 2,4volte	↑ 34%
Quando trazodone è stato somministrato insieme a ritonavir usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, è stato osservato un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse correlate a trazodone. Qualora trazodone venga somministrato in concomitanza con ritonavir, l'associazione di questi due medicinali deve essere utilizzata con cautela, iniziando a somministrare trazodone al dosaggio più basso, monitorandone la risposta clinica e la tollerabilità.				
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).			

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
Fexofenadina	Ritonavir – usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico - può modificare l'efflusso di fexofenadina mediato dalla P-glicoproteina determinando un aumento delle concentrazioni di fexofenadina. L'incremento dei livelli di fexofenadina si può attenuare nel tempo grazie al fenomeno dell'induzione.			
Loratadina	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di loratadina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse qualora loratadina venga co-somministrata con ritonavir.			
Antinfettivi				
Acido fusidico	È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche sia di acido fusidico sia di ritonavir. Pertanto è 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
Rifampicina	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 potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio della rifabutina a 150 mg tre volte la settimana. E' necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per le raccomandazioni specifiche. Si devono inoltre tenere in considerazione le linee guida ufficiali per il trattamento della tubercolosi nei pazienti HIV-positivi.			
Voriconazolo	200 q12h 200 q12h	400 q12h 100 q12h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
Atovaquone	L'uso concomitante di ritonavir, come agente antiretrovirale, e voriconazolo è controindicato a causa della riduzione delle concentrazioni di voriconazolo (vedere 4.3). La co-somministrazione di voriconazolo e ritonavir come potenziatore farmacocinetico deve essere evitata, a meno che una valutazione del rischio/beneficio nei riguardi del paziente non giustifichi l'impiego del voriconazolo.			
Bedaquilina	Ritonavir, usato come antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, induce la glicuronidazione, come risultato di questa interazione è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici di atovaquone nel caso in cui venga co-somministrato con ritonavir.			
	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).			

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
Claritromicina	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolita attivo 14-OH claritromicina			↓ 100%	↓ 99%
<p>Vista l'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non sono necessarie riduzioni della dose di questo medicinale nei pazienti con funzionalità renale normale. Non devono essere somministrate dosi di claritromicina superiori ad 1 g al giorno in concomitanza a ritonavir, sia come agente antiretrovirale che come potenziatore farmacocinetico. Nei pazienti affetti da insufficienza renale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di claritromicina: nei pazienti che presentano una clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min, la dose deve essere ridotta del 50%, nei pazienti che presentano una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, la dose deve essere ridotta del 75%.</p>				
Delamanid	<p>Non sono disponibili studi di interazione con il solo ritonavir. In uno studio di interazione del farmaco su volontari sani di delamanid 100 mg due volte al giorno e lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno per 14 giorni, l'esposizione del metabolita di delamanid, DM-6705, era aumentata del 30%. A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc associato a DM-6705, se la co-somministrazione di delamanid con ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di delamanid).</p>			
Eritromicina, itraconazolo	<p>Ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, inibisce il CYP3A4 e come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di eritromicina e di itraconazolo. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate qualora eritromicina o itraconazolo vengano co-somministrati con ritonavir.</p>			
Chetoconazolo	200 al giorno	500 q12h	↑ 3,4 volte	↑ 55%
<p>Ritonavir inibisce il metabolismo di chetoconazolo mediato dal CYP3A. A causa dell'aumentata incidenza delle reazioni avverse a livello gastrointestinale ed epatico, si deve considerare la necessità di ridurre il dosaggio di chetoconazolo quando questo medicinale è co-somministrato con ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico.</p>				
Sulfametossazolo/Trimetoprim ₂	800/160, dose singola	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
<p>Non è necessario un aggiustamento della dose di sulfametossazolo/trimetoprim in corso di concomitante terapia con ritonavir.</p>				
Antipsicotici/Neurolettici				
Clozapina, pimozide	<p>È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina o pimozide. Pertanto è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>			

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
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.
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, è previsto un aumento delle concentrazioni di quetiapina. La somministrazione concomitante di Norvir e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina (vedere paragrafo 4.3).
Agonisti-β2 (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				La co-somministrazione di bosentan e ritonavir può aumentare la C _{max} di bosentan allo stato stazionario e l'AUC.
Riociguat				Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. La co-somministrazione di riociguat con Norvir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di riociguat).
Derivati della Segale Cornuta o 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).
Antivirali ad azione diretta contro HCV				
Glecaprevir/pibrentasvir				Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B da parte di ritonavir. La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e Norvir non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di innalzamenti delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.
HCV Inibitori della Proteasi				
Simeprevir	200 una volta al giorno	100 q12h	↑ 7,2 volte	↑ 4,7 volte
				Ritonavir aumenta le concentrazioni plasmatiche di simeprevir come risultato dell'inibizione del CYP3A4. Non è raccomandata la co-somministrazione di ritonavir con simeprevir.

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

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

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

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

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

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

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
Prednisolone	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse in caso di cosomministrazione di prednisolone e ritonavir. L'AUC del metabolita prednisolone è aumentata del 37 e del 28%, rispettivamente dopo 4 e 14 giorni con ritonavir.				
Terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo				
Levotiroxina	Sono stati segnalati casi post-marketing indicativi di una potenziale interazione tra medicinali contenenti ritonavir e levotiroxina. Si deve monitorare l'ormone tireostimolante (TSH) in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di ritonavir.			
ND: Non determinato				
1. In base ad un confronto con un gruppo parallelo				
2. Sulfametossazolo è stato somministrato contemporaneamente a trimetoprim.				

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

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

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

Inibitori di pompa protonica ed antagonisti del recettore istaminergico H₂

Gli inibitori di pompa protonica e gli antagonisti del recettore H₂ (ad es. omeprazolo o ranitidina) potrebbero diminuire le concentrazioni di inibitori della proteasi co-somministrati. Per le specifiche informazioni riguardanti l'impatto degli antiacidi co-somministrati, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto dello specifico inibitore della proteasi co-somministrato. Sulla base dei risultati di interazione con inibitori della proteasi potenziati con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), è emerso che la co-somministrazione di omeprazolo o ranitidina non modifica in maniera significativa l'efficacia di ritonavir in quanto potenziatore farmacocinetico, nonostante una lieve modifica della sua esposizione (circa 6-18%).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

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

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

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

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, capogiro, neuropatia periferica
	Comune	Insomnia, ansia, confusione, disturbo dell'attenzione, sincope, crisi convulsive
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
Patologie cardiache	Non comune	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, ipotensione inclusa ipotensione ortostatica, sensazione di freddo alle estremità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Faringite, dolore orofaringeo, tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale (superiore ed inferiore), nausea, diarrea (anche grave con squilibrio elettrolitico), vomito, dispepsia
	Comune	Anoressia, flatulenza, ulcere orali, emorragia gastrointestinale, malattia da reflusso gastroesofageo, pancreatite
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite (incluso aumento di AST, ALT, GGT), aumento della bilirubinemia (incluso ittero)

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Parametri metabolici

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Gestione

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

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

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

Effetti sull'Elettrocardiogramma

L'intervallo QTcF è stato valutato in uno studio randomizzato controllato verso placebo e farmaco attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno) e crossover, condotto su 45 soggetti sani adulti, nel corso del quale sono state eseguite 10 misurazioni nell'arco delle 12 ore nel Giorno 3. La differenza media massima (margine superiore di confidenza al 95%) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo per il ritonavir 400 mg due volte al giorno è risultata pari a 5,5 (7,6). Nel Giorno 3 l'esposizione di ritonavir è risultata approssimativamente 1,5 volte più elevata di quella osservata allo stato stazionario con 600 mg due volte al di. 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 erano comprese tra 11,0 e 24,0 msec nell'intervallo di 12 h post-dose. La misurazione massima dell'intervallo PR è stata di 252 msec e non sono stati osservati blocchi cardiaci di secondo o terzo grado (vedere paragrafo 4.4).

Resistenza

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

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

Dati clinici farmacodinamici

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

Uso in Adulti

In uno studio clinico controllato, concluso nel 1996, ove la terapia con ritonavir è stata aggiunta alla terapia antiretrovirale di base in pazienti con infezione da HIV-1, ampiamente trattati in precedenza con analoghi nucleosidici e con conta dei CD4 basale ≤ 100 cellule/ μ l, è stata dimostrata una riduzione

della mortalità e della incidenza di eventi clinici che definiscono l'AIDS. Dopo 16 settimane di terapia, la variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base è stata di $-0,79 \log_{10}$ (diminuzione media massima: $1,29 \log_{10}$) nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a $-0,01 \log_{10}$ nel gruppo di controllo. Gli analoghi nucleosidici più frequentemente utilizzati in questo studio sono stati zidovudina, stavudina, didanosina e zalcitabina.

In uno studio clinico concluso nel 1996, che ha reclutato pazienti con infezione da HIV-1 in stadio meno avanzato (valori di CD4 compresi tra 200 e 500 cellule/ 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 prosieguo della terapia con ritonavir deve essere valutato sulla base della carica virale a causa del possibile rischio di insorgenza di resistenza virale, come descritto al paragrafo 4.1.

Uso pediatrico

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

In uno studio completato nel 2003, 50 bambini infetti da HIV-1, di età compresa tra 4 settimane e 2 anni, che non erano mai stati precedentemente trattati con inibitori della proteasi e con lamivudina, hanno assunto ritonavir a dosaggio pari a 350 o a 450 mg/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 rispettivamente valori di RNA di HIV-1 ≤ 400 copie/ml alla 16^a settimana ed alla 104^a settimana. La risposta è risultata simile per entrambi i regimi di dosaggio e per le diverse classi di età.

In uno studio completato nel 2000, 76 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 12 anni, infetti da HIV-1 che non erano stati precedentemente trattati con inibitore della proteasi nè con lamivudina e/o stavudina hanno assunto ritonavir a dosaggio pari a 350 o 450 mg/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 di HIV-1 ≤ 400 copie/ml alla 48^a settimana.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

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} (μ g/ml)	0,84 \pm 0,39	0,89	3,4 \pm 1,3	4,5 \pm 1,3	11,2 \pm 3,6		
C_{min} (μ g/ml)	0,08 \pm 0,04	0,22	0,16 \pm 0,10	0,6 \pm 0,2	3,7 \pm 2,6		
$AUC_{12 \text{ o } 24}$ (μ g•h/ml)	6,6 \pm 2,4	6,2	20,0 \pm 5,6	21,92 \pm 6,48	77,5 \pm 31,5		
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5		
Cl/F (L/h)	17,2 \pm 6,6	16,1	10,8 \pm 3,1	10,0 \pm 3,2	8,8 \pm 3,2		

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

Effetti del cibo sull'assorbimento orale:

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti affetti da insufficienza renale

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

Pazienti pediatrici

Sono stati valutati i parametri farmacocinetici allo stato stazionario in bambini infetti da HIV di età superiore a 2 anni, che hanno assunto dosi comprese tra 250 mg/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 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 a 2 anni rispetto ai soggetti adulti.

I parametri farmacocinetici di ritonavir sono stati valutati allo stato stazionario nei bambini infetti da HIV di età inferiore a 2 anni che hanno assunto dosi comprese tra 350 mg/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 6 e 24 mesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copovidone
Sorbitan laurato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Somministrazione con il cibo

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

Somministrazione con liquidi

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

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

EU/1/96/016/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Norvir 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Bianca, ovale, con impresso "NK" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

Posologia

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

Adulti

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

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

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

Darunavir 800mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno in pazienti ART-naïve.

Bambini e adolescenti

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

Popolazioni speciali

Compromissione Renale

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

Compromissione Epatica

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

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

Adulti

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

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

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

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

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

Il dosaggio raccomandato di Norvir nei bambini è di 350 mg/m² per bocca due volte al giorno e non si devono superare i 600 mg due volte al giorno. La dose iniziale di Norvir deve essere di 250 mg/m², incrementata ad intervalli di due-tre giorni di 50 mg/m² due volte al giorno (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Norvir 100 mg polvere per sospensione orale).

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

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

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

Classe Farmacologica del Medicinale	Medicinali inclusi nella Classe Farmacologica	Razionale
Concomitante incremento o diminuzione del livello del medicinale		
Antagonista α_1 -Adrenorecettore	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che può determinare ipotensione severa (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	Neratinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.5).
	Venetoclax	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax. Aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.5)
Antiarritmici	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina. Di conseguenza, aumento del rischio di aritmie o di altri effetti avversi gravi dovuti all'uso di questi medicinali.
Antibiotici	Acido Fusidico	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido fusidico e ritonavir.
Antimicotici	Voriconazolo	L'uso concomitante di ritonavir (400 mg due volte al giorno e più) e voriconazolo è controindicato a causa della riduzione delle concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e

Classe Farmacologica del Medicinale	Medicinali inclusi nella Classe Farmacologica	Razionale
Concomitante incremento o diminuzione del livello del medicinale		
Antagonista α_1 -Adrenorecettore	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che può determinare ipotensione severa (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	Neratinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.5). la possibile perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.5).
Antigottosi	Colchicina	Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente fatali in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Antistaminici	Astemizolo, terfenadina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questi medicinali.
Antimicobatterici	Rifabutina	E' controindicato l'impiego contemporaneo di ritonavir usato come ART (500 mg due volte al giorno) e rifabutina a causa dell'incremento delle concentrazioni sieriche di rifabutina e del rischio di reazioni indesiderate tra cui l'uveite (vedere paragrafo 4.4). Le raccomandazioni in merito all'uso di ritonavir come potenziatore farmacocinetico in terapia associata a rifabutina sono riportate nel paragrafo 4.5.
Antipsicotici/ Neurolettici	Lurasidone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lurasidone che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5)
	Clozapina, pimozide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina e pimozide. Di conseguenza aumento del rischio di gravi anomalie ematologiche o di altri effetti avversi gravi dovuti a questi medicinali.
	Quetiapina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina che potrebbe portare al coma. La somministrazione concomitante con quetiapina è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
Derivati dell'Ergot	Diidroergotamina, ergonovina,	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergot che danno luogo a tossicità

Classe Farmacologica del Medicinale	Medicinali inclusi nella Classe Farmacologica	Razionale
Concomitante incremento o diminuzione del livello del medicinale		
Antagonista α_1 -Adrenorecettore	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che può determinare ipotensione severa (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	Neratinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.5).
	ergotamina, metilergonovina	acuta da ergotina, tra cui vasospasmo ed ischemia.
Agenti della motilità gastrointestinale	Cisapride	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Di conseguenza aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questi medicinali.
Farmaci che modificano il profilo lipidico		
Inibitori della HMG Co-A-Reduttasi	Lovastatina, simvastatina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina; di conseguenza, aumento del rischio di miopatia, compresa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
Inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP)	Lomitapide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lomitapide (vedere paragrafo 4.5).
Inibitori della PDE5	Avanafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di avanafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
	Sildenafil	Controindicato quando usato solo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Aumento delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil. Di conseguenza, aumento potenziale degli eventi avversi associati al sildenafil (che includono ipotensione e sincope). Vedere paragrafo 4.4 e 4.5 per la co-somministrazione di sildenafil in pazienti con disfunzione erettile.
	Vardenafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di vardenafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Sedativi/ipnotici	Clorazepato, diazepam, estazolam,	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam,

Classe Farmacologica del Medicinale	Medicinali inclusi nella Classe Farmacologica	Razionale
Concomitante incremento o diminuzione del livello del medicinale		
Antagonista α_1 -Adrenorecettore	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che può determinare ipotensione severa (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	Neratinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.5).
	flurazepam, midazolam orale e triazolam	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 piante medicinali	Erba di San Giovanni	Preparati a base di piante medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) a causa del rischio di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti clinici di ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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.

Pazienti con diarrea cronica o malassorbimento

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

Emofilia

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

Peso e parametri metabolici:

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

Pancreatite

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

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

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

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

Patologia epatica

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

I pazienti affetti da disfunzioni epatiche preesistenti – quali l'epatite cronica attiva – presentano con maggiore frequenza alterazioni della funzionalità epatica, in corso di CART e pertanto devono essere sottoposti ad un attento controllo secondo la pratica clinica comunemente seguita. Nei casi in cui

compaiano segni che indicano un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione della terapia.

Patologie renali

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

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

Osteonecrosi

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

Prolungamento dell'intervallo PR

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

Interazioni con altri medicinali

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

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

Inibitori della PDE5

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

Inibitori della HMG-CoA-reduttasi

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

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

Colchicina

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

Digossina

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

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

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

Etinil-estradiolo

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

Glicocorticoidi

L'impiego contemporaneo di ritonavir e fluticasone o degli altri glicocorticoidi che vengono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che i benefici potenziali derivanti dalla terapia

non risultino superiori al rischio di effetti sistemici provocati dai corticosteroidi, tra cui la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

Trazodone

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

Rivaroxaban

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

Riociguat

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

Vorapaxar

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

Bedaquilina

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

Delamanid

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

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

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

Saquinavir

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

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

Tipranavir

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

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

Fosamprenavir

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

Atazanavir

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, ciò significa che è 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 potrebbe portare ad un aumento della concentrazione plasmatica dell'altro medicinale, con potenziale incremento o prolungamento dei suoi effetti terapeutici ed avversi. Per medicinali selezionati (ad esempio, alprazolam), gli effetti inibitori di ritonavir sul CYP3A4 possono diminuire con il passare del tempo. Ritonavir possiede inoltre un'elevata affinità per la P-glicoproteina e può inibire questo trasportatore. L'effetto inibitorio di ritonavir (usato con o senza altri inibitori della proteasi) sull'attività della glicoproteina P (P-gp) può diminuire nel tempo (per esempio digossina e fexofenadina, vedere la tabella di seguito riportata "Effetti di ritonavir sui medicinali non antiretrovirali"). Ritonavir può indurre la glicuronidazione e l'ossidazione da parte di CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e del CYP2C19 pertanto aumentando la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati da queste vie, e potrebbe determinare una minore esposizione sistemica a tali medicinali, con potenziale interruzione o riduzione del loro effetto terapeutico.

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

Medicinali che influenzano i livelli di ritonavir

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

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

Medicinali che sono influenzati dall'uso di ritonavir.

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

Interazioni con Altri Medicinali – Ritonavir associato ad Inibitori della Proteasi

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

Interazioni con Altri Medicinali – Ritonavir associato ad Inibitori della Proteasi

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Medicinale Valutato	Area Sotto la Curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C _{min})
	400 q12h	400 q12h	Indinavir ³ Ritonavir	↔ ↔	↑ 4 volte ↔
Ritonavir aumenta i livelli sierici di indinavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati dosaggi adeguati per questa combinazione di medicinali, in relazione all'efficacia e sicurezza. Somministrando dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno si è osservato un beneficio minimo del potenziamento farmacocinetico mediato da ritonavir. Nei casi in cui si co-somministrano ritonavir (100 mg due volte al giorno) e indinavir (800 mg due volte al giorno), occorre prestare molta cautela poiché il rischio di nefrolitiasi potrebbe aumentare.					
Nelfinavir	1250 q12h 750, singola	100 q12h 500 q12h	Nelfinavir Nelfinavir Ritonavir	↑20-39% ↑ 152% ↔	ND ND ↔
Ritonavir aumenta i livelli sierici di nelfinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Non sono stati determinati dosaggi adeguati per questa associazione di medicinali, in relazione ad efficacia e sicurezza. Somministrando dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno si è osservato un beneficio minimo del potenziamento farmacocinetico mediato da ritonavir.					
Saquinavir	1000 q12h 400 q12h	100 q12h 400 q12h	Saquinavir ⁴ Ritonavir Saquinavir ⁴ Ritonavir	↑ 15 volte ↔ ↑ 17 volte ↔	↑ 5 volte ↔ ND ↔
Ritonavir aumenta i livelli sierici di saquinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Saquinavir deve essere somministrato solo in associazione a ritonavir. Una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno assunta insieme a saquinavir 1000 mg due volte al giorno fornisce un'esposizione sistemica a saquinavir per 24 ore simile o superiore alle esposizioni raggiunte somministrando 1200 mg di saquinavir tre volte al giorno senza ritonavir.					
In uno studio clinico eseguito su volontari sani, effettuato allo scopo di studiare l'interazione della rifampicina 600 mg al giorno e saquinavir 1000 mg con ritonavir 100 mg due volte al giorno, dopo un periodo di 1- 5 giorni di co- somministrazione, è stata osservata tossicità epatocellulare grave, con incremento delle transaminasi fino a 20 volte il limite superiore della norma. A causa del rischio di epatotossicità, saquinavir/ritonavir non devono essere somministrati contemporaneamente con rifampicina.					
Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di saquinavir.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir Ritonavir	↑11 volte ↓ 40%	↑29 volte ND
Ritonavir aumenta i livelli sierici di tipranavir in seguito all'inibizione del CYP3A. Tipranavir deve essere co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio al fine di garantirne l'effetto terapeutico. Non devono essere usate dosi di ritonavir inferiori a 200 mg due volte al giorno insieme a tipranavir poiché potrebbero alterare l'efficacia di tale associazione. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tipranavir.					

ND: Non determinato.

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

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

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

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
-----------------------------	--	---------------------	--	---

Antagonisti Alfa₁-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).

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
Analgesici				
Buprenorfina	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliti glucuronidi			↔	↔
<p>Gli incrementi nei livelli plasmatici di buprenorfina e del suo metabolita attivo non hanno indotto modifiche farmacodinamiche clinicamente significative in una popolazione di pazienti tolleranti gli oppiacei. L'aggiustamento della dose di buprenorfina o di ritonavir può pertanto non essere necessario quando i due sono somministrati insieme. Quando ritonavir viene utilizzato in combinazione con un altro inibitore della proteasi e buprenorfina, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per ottenere informazioni specifiche sul dosaggio.</p>				
Petidina, piroxicam, propoxifene	<p>È probabile che la co-somministrazione di ritonavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di norpetidina, piroxicam, e propoxifene ed è pertanto controindicata (vedere il paragrafo 4.3).</p>			
Fentanil	<p>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.</p>			
Metadone ¹	5, dose singola	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%
<p>Potrebbe essere necessario somministrare dosi maggiori di metadone se assunto in concomitanza con ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale a causa dell'induzione della glicuronidazione. Deve essere considerato un eventuale aggiustamento della dose in funzione della risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.</p>				
Morfina	<p>I livelli di morfina – se co-somministrata con ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale – potrebbero ridursi come risultato dell'induzione della glicuronidazione.</p>			
Antianginosi				
Ranolazina	<p>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).</p>			
Antiaritmici				
Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, chinidina	<p>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).</p>			
Digossina	0,5 dose singola	300 q12h, 3 giorni	↑ 86%	ND
<p>somministrata per endovena</p>				
	0,4 dose orale singola	200 q12h, 13 giorni	↑ 22%	↔
<p>Tale interazione potrebbe essere dovuta alla modifica dell'efflusso di digossina mediato dalla P-glicoproteina da parte di ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale. I livelli elevati di digossina osservati nei pazienti in terapia con ritonavir possono ridursi con il tempo a causa del fenomeno di induzione (vedere paragrafo 4.4).</p>				
Antiasmatico				
Teofillina ¹	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
<p>Potrebbe essere necessaria una dose maggiore di teofillina nel momento in cui venga co-somministrata con ritonavir, a causa dell'induzione del CYP1A2.</p>				

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
Agenti Antitumorali e Inibitori della Chinasi				
Afatinib	20 mg, dose singola 40 mg, dose singola 40 mg, dose singola	200 q12h/1h prima 200 q12h/ co-somministrato 200 q12h/6h dopo	↑ 48% ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39% ↑ 4% ↑ 5%
Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa della Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) e dell'inibizione acuta della P-gp da parte di ritonavir. L'entità degli aumenti della AUC e della C _{max} dipende dal tempo di somministrazione di ritonavir. È necessario prestare estrema cautela quando afatinib viene somministrato con Norvir (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di afatinib). Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.				
Abemaciclib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.			
La co-somministrazione di abemaciclib e Norvir deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di abemaciclib sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad abemaciclib.				
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 da moderato a forte e questo può portare a una ridotta esposizione di ritonavir e alla potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche possono aumentare in caso di co-somministrazione con ritonavir, con conseguenti potenziali eventi avversi gravi, comprese crisi convulsive.			
L'uso concomitante di ritonavir con apalutamide non è raccomandato.				
Ceritinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. È necessario prestare estrema cautela quando ceritinib viene somministrato con Norvir. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento del dosaggio. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate a ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	Quando co-somministrati con ritonavir le loro concentrazioni plasmatiche possono aumentare, determinando un potenziale incremento dell'incidenza delle reazioni avverse.			
Encorafenib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare in caso di co-somministrazione con ritonavir che può aumentare il rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La co-somministrazione di encorafenib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e ritonavir deve essere utilizzato, monitorare attentamente i pazienti per garantirne la sicurezza.			
Fostamatinib	La co-somministrazione di fostamatinib con ritonavir può aumentare l'esposizione al metabolita di fostamatinib R406, causando eventi avversi dose-correlati quali epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fostamatinib per le raccomandazioni sulla riduzione della dose nel caso in cui si verificano tali eventi.			

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

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

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
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				
Desipramina	100 dose orale singola	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
Trazodone	50, dose singola	200 q12h	↑ 2,4-volte	↑ 34%

Ritonavir usato come agente antiretrovirale probabilmente inibisce il CYP2D6; come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici ed avversi di questi medicinali qualora vengano co-somministrati con ritonavir usato come agente antiretrovirale (vedere paragrafo 4.4).

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.

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				
Fexofenadina				
Loratadina				

È 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).

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.

Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di loratadina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse qualora loratadina venga co-somministrata con ritonavir.

Antinfettivi

Acido fusidico				
----------------	--	--	--	--

È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche sia di acido fusidico sia di ritonavir. Pertanto è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
Rifabutina ¹	150 al giorno	500 q12h,	↑ 4 volte	↑ 2,5 volte
Metabolita attivo 25-O-desacetil rifabutina			↑ 38 volte	↑ 16 volte
Rifampicina			<p>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 potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio della rifabutina a 150 mg tre volte la settimana. E' necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per le raccomandazioni specifiche. Si devono inoltre tenere in considerazione le linee guida ufficiali per il trattamento della tubercolosi nei pazienti HIV-positivi.</p> <p>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</p>	
Voriconazolo	200 q12h 200 q12h	400 q12h 100 q12h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
Atovaquone			<p>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.</p> <p>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.</p>	
Bedaquilina			<p>Nessuno studio di interazione solo con ritonavir è disponibile. In uno studio di interazione di bedaquilina monodose e dose multipla con lopinavir/ritonavir, l'AUC di bedaquilina risultava aumentata del 22%. Tale incremento è probabilmente dovuto al ritonavir e un effetto più pronunciato può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata. A causa del rischio di eventi avversi correlati alla bedaquilina, deve essere evitata la co-somministrazione. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda maggiore frequenza sia del monitoraggio elettrocardiografico che del monitoraggio delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bedaquilina).</p>	
Claritromicina	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolita attivo 14-OH claritromicina			↓ 100%	↓ 99%
			<p>Vista l'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non sono necessarie riduzioni della dose di questo medicinale nei pazienti con funzionalità renale normale. Non devono essere somministrate dosi di claritromicina superiori ad 1 g al giorno in concomitanza a ritonavir, sia come agente antiretrovirale che come potenziatore farmacocinetico. Nei pazienti affetti da insufficienza renale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di claritromicina: nei pazienti che presentano una clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min, la dose deve essere ridotta del 50%, nei pazienti che presentano una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, la dose deve essere ridotta del 75%.</p>	

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
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 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 e come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di eritromicina e di itraconazolo. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate qualora eritromicina o itraconazolo vengano co-somministrati con ritonavir.			
Chetoconazolo	200 al giorno	500 q12h	↑ 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.				
Sulfametossazolo/Trimetoprim ²	800/160, dose singola	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
Non è necessario un aggiustamento della dose di sulfametossazolo/trimetoprim in corso di concomitante terapia con ritonavir.				

Antipsicotici/Neurolettici

Clozapina, pimozide	È 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.			
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, è previsto un aumento delle concentrazioni di quetiapina. La somministrazione concomitante di Norvir e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina (vedere paragrafo 4.3).			

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

Medicinale Co-somministrato	Dose di Medicinale Co-somministrato (mg)	Dose di NORVIR (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale Co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale Co-somministrato
Agonisti-β2 (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			La co-somministrazione di bosentan e ritonavir può aumentare la concentrazione massima (C _{max}) di bosentan allo stato stazionario e l'AUC.	
Riociguat			Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. La co-somministrazione di riociguat con Norvir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di riociguat).	
Derivati della Segale Cornuta o 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).	
Antivirali ad azione diretta contro HCV				
Glecaprevir/pibrentasvir			Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B da parte di ritonavir. La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e Norvir non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di innalzamenti delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.	

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

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

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

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

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

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

Medicinali ipnoinduttori

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

Prodotti per smettere di fumare

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

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-somministrati

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

Terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo

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

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

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

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

Inibitori di pompa protonica ed antagonisti del recettore istaminergico H₂

Gli inibitori di pompa protonica e gli antagonisti del recettore H₂ (ad es. omeprazolo o ranitidina) potrebbero diminuire le concentrazioni di inibitori della proteasi co-somministrati. Per le specifiche informazioni riguardanti l'impatto degli antiacidi co-somministrati, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico inibitore della proteasi co-somministrato. Sulla base dei risultati di interazione con inibitori della proteasi potenziati con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), è emerso che la co-somministrazione di omeprazolo o ranitidina non modifica in maniera significativa l'efficacia di ritonavir in quanto potenziatore farmacocinetico, nonostante una lieve modifica della sua esposizione (circa 6-18%).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

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

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

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

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

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

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, capogiro, neuropatia periferica
	Comune	Insomnia, ansia, confusione, disturbo dell'attenzione, sincope, crisi convulsive
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
Patologie cardiache	Non comune	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, ipotensione inclusa ipotensione ortostatica, sensazione di freddo alle estremità

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Parametri metabolici

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Gestione

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

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

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

Effetti sull'Elettrocardiogramma

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

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

Resistenza

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

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

Dati clinici farmacodinamici

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

Uso in Adulti

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

In uno studio clinico concluso nel 1996, che ha reclutato pazienti con infezione da HIV-1 in stadio meno avanzato (valori di CD4 compresi tra 200 e 500 cellule/ 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 prosieguo della terapia con ritonavir deve essere valutato sulla base della carica virale a causa del possibile rischio di insorgenza di resistenza virale, come descritto al paragrafo 4.1.

Uso pediatrico

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

In uno studio completato nel 2003, 50 bambini infetti da HIV-1, di età compresa tra 4 settimane e 2 anni, che non erano mai stati precedentemente trattati con inibitori della proteasi e con lamivudina, hanno assunto ritonavir a dosaggio pari a 350 o a 450 mg/m^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 rispettivamente valori di RNA di HIV-1 ≤ 400 copie/ml alla 16^a settimana ed alla 104^a settimana. La risposta è risultata simile per entrambi i regimi di dosaggio e per le diverse classi di età.

In uno studio completato nel 2000, 76 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 12 anni, infetti da HIV-1 che non erano stati precedentemente trattati con inibitore della proteasi 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 di HIV-1 ≤ 400 copie/ml alla 48^a 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 del farmaco. La farmacocinetica di ritonavir durante regimi a dosaggio multiplo è stata studiata in volontari adulti infetti da HIV non a digiuno. Dopo somministrazioni multiple, l'accumulo di ritonavir è risultato lievemente inferiore rispetto ai valori

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

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

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

	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} (μ g/ml)	0,84 \pm 0,39	0,89	3,4 \pm 1,3	4,5 \pm 1,3	11,2 \pm 3,6	
C_{min} (μ g/ml)	0,08 \pm 0,04	0,22	0,16 \pm 0,10	0,6 \pm 0,2	3,7 \pm 2,6	
AUC _{12 o 24} (μ g•h/ml)	6,6 \pm 2,4	6,2	20,0 \pm 5,6	21,92 \pm 6,48	77,5 \pm 31,5	
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5	
Cl/F (L/h)	17,2 \pm 6,6	16,1	10,8 \pm 3,1	10,0 \pm 3,2	8,8 \pm 3,2	

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

Effetti del cibo sull'assorbimento orale

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti affetti da insufficienza renale

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

Pazienti pediatrici

Sono stati valutati i parametri farmacocinetici allo stato stazionario in bambini infetti da HIV di età superiore a 2 anni, che hanno assunto dosi comprese tra 250 mg/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 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 a 2 anni rispetto ai soggetti adulti.

I parametri farmacocinetici di ritonavir sono stati valutati allo stato stazionario nei bambini infetti da HIV di età inferiore a 2 anni che hanno assunto dosi comprese tra 350 mg/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 6 e 24 mesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa:

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

Rivestimento:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Norvir compresse è disponibile in tre presentazioni:

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

Comprese rivestite con film e polvere per sospensione orale

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

Solo per la Polvere per sospensione orale

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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