

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ritonavir Mylan 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.'

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 87,75 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film a forma di capsula, di colore giallo, biconvessa, con bordo smussato, circa 19,1 × 10,2 mm, con impresso "M163" su un lato e bianca sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ritonavir Mylan 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).

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

Insufficienza Renale

Poiché ritonavir viene principalmente metabolizzato a livello epatico, può essere appropriato utilizzare con estrema cautela ritonavir come potenziatore farmacocinetico nei pazienti affetti da insufficienza renale, a seconda dello specifico inibitore della proteasi insieme al quale viene co-somministrato. Tuttavia, poiché la clearance renale di ritonavir è trascurabile, nei pazienti affetti da 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.

Insufficienza Epatica

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

Popolazione pediatrica (bambini di almeno 2 anni di età)

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

Altre forme farmaceutiche/dosaggi possono essere più appropriate per questa popolazione.

Nei bambini più grandi è possibile utilizzare altre forme farmaceutiche per la terapia di mantenimento.

Schema posologico di conversione da soluzione orale a compresse nei bambini

Dose soluzione orale	Dose compresse
175 mg (2,2 ml) due volte al giorno	200 mg al mattino e 200 mg la sera
350 mg (4,4 ml) due volte al giorno	400 mg al mattino e 300 mg la sera
437,5 mg (5,5 ml) due volte al giorno	500 mg al mattino e 400 mg la sera
525 mg (6,6 ml) due volte al giorno	500 mg al mattino e 500 mg la sera

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Insufficienza 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.

Insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ritonavir 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.

Modo di somministrazione

Ritonavir Mylan compresse rivestite con film deve essere assunto per via orale con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse rivestite con film di Ritonavir Mylan devono essere ingoiate intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

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

Classe del prodotto medicinale	Medicinali inclusi nella Classe	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 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).

Classe del prodotto medicinale	Medicinali inclusi nella Classe	Razionale
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 farmaco antiretrovirale (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, pimoziide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina e pimoziide. 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 può 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).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Ritonavir usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico

Pazienti con diarrea cronica o malassorbimento

Quando si manifestano casi di diarrea è consigliato un controllo maggiore. La frequenza 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 possono compromettere 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 necessario somministrare fattore VIII supplementare. Inoltre nella metà dei casi segnalati, il trattamento a base di inibitori della proteasi è stato continuato o reintrodotta nel caso in cui fosse stato sospeso. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofiliaci devono pertanto essere informati della possibilità che si verifichi un aumento degli episodi emorragici.

Peso e parametri metabolici:

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono 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 nel siero o dell'amilasi) suggestivi di pancreatite. I pazienti che presentano tale sintomatologia devono essere attentamente valutati e la terapia con ritonavir sospesa nel caso in cui la diagnosi di pancreatite dovesse essere confermata (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

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

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

Patologia epatica

Ritonavir non deve essere somministrato a pazienti affetti da malattia epatica scompensata (vedere 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 la comparsa di alterazioni della funzionalità epatica, in corso di terapia antiretrovirale di associazione 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, ipofosfemia 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) (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 pari a 100mg ed a 200mg. Nel caso in cui ritonavir venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico, devono essere prese in considerazione tutte le informazioni dettagliate disponibili sulle avvertenze e precauzioni relative allo specifico inibitore della proteasi utilizzato e, di conseguenza, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.4, specifico di quell'inibitore della proteasi per stabilire se le informazioni contenute qui di seguito siano valide.

Inibitori 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 delle arterie polmonari (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della HMG-CoA-reduttasi

Gli inibitori della HMG-CoA-reduttasi, simvastatina e lovastatina, presentano un metabolismo in larga misura dipendente dal CYP3A, pertanto l'uso concomitante di ritonavir, simvastatina o lovastatina non è raccomandato a causa di un aumento del rischio di insorgenza di miopatie compresa la rabdomiolisi. Deve essere prestata molta cautela e deve essere considerata una riduzione della dose, qualora ritonavir debba essere utilizzato in concomitanza con atorvastatina, che viene metabolizzata in misura minore dal CYP3A. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, in caso di co-somministrazione con ritonavir si è osservato un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma può essere causato da una inibizione delle proteine di trasporto. Nei casi in cui siano impiegate in associazione a ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come antiretrovirale, è necessario somministrare il dosaggio più basso possibile di atorvastatina o rosuvastatina. Il metabolismo di pravastatina e fluvastatina non è dipendente dal CYP3A, e non sono attese interazioni con ritonavir. Nei casi in cui sia necessario intraprendere una terapia con inibitori dell'HMG-CoA -reduttasi, si raccomanda l'utilizzo di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Colchicina

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

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 può 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 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 possono 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 può 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.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 87,75 mg di sodio per compressa equivalente al 4,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

La dose massima giornaliera di questo prodotto è equivalente al 53% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS per il sodio.

Ritonavir è considerato ad alto contenuto di sodio. Ciò deve essere tenuto presente soprattutto per pazienti che seguono diete a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Uso di Ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale

Ritonavir possiede un'elevata affinità per vari isoenzimi del citocromo P450 (CYP) e può inibire l'ossidazione con il seguente ordine: CYP3A4 > CYP2D6. La co-somministrazione di ritonavir e medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica dell'altro medicinale, con potenziale incremento o prolungamento dei suoi effetti terapeutici ed avversi. Per medicinali selezionati (ad esempio, alprazolam), gli effetti inibitori di ritonavir sul CYP3A4 possono diminuire con il passare del tempo. Ritonavir possiede inoltre un'elevata affinità per la P-glicoproteina e può inibire questo trasportatore. L'effetto inibitorio di ritonavir (usato con o senza altri inibitori della proteasi) sull'attività della 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 può determinare una minore esposizione sistemica a tali medicinali, con potenziale interruzione o riduzione del loro effetto terapeutico.

Informazioni importanti sulle interazioni farmacologiche che possono manifestarsi quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico sono contenute anche nel Riassunto 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 RCP.

Interazioni con altri medicinali – Ritonavir associato ad Inibitori della Proteasi

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Medicinale valutato	Area sotto la curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C _{min})
Amprenavir	600 q12 h	100 q12 h	Amprenavir ²	↑ 64%	↑ 5 volte
<p>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. Ritonavir soluzione orale non deve essere co-somministrato con amprenavir soluzione orale nei bambini a causa del rischio di tossicità dovuto agli eccipienti presenti nelle due formulazioni. Per ulteriori informazioni in merito, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di amprenavir.</p>					
Atazanavir	300 q24 h	100 q24 h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ 2 volte	↑ 11 volte ↑ 3 – 7 volte
<p>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.</p>					
Darunavir	600, singola	100 q12 h	Darunavir	↑ 14 volte	
<p>Ritonavir aumenta i livelli sierici di darunavir come risultato dell'inibizione del CYP3A. Darunavir deve essere somministrato con ritonavir per assicurare il suo effetto terapeutico. Non sono state studiate dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno assunte in associazione a darunavir. Per ulteriori informazioni fare riferimento al Riassunto Caratteristiche del Prodotto di darunavir.</p>					
Fosamprenavir	700 q12 h	100 q12 h	Amprenavir	↑ 2.4 volte	↑ 11 volte
<p>Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir (da fosamprenavir) come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Fosamprenavir deve essere somministrato insieme a ritonavir al fine di assicurarne l'effetto terapeutico. I trial clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di una dose di fosamprenavir pari a 700 mg due volte al giorno assunta in concomitanza ad una dose di ritonavir pari a 100 mg due volte al giorno. Non sono state studiate dosi di Ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno assunte in concomitanza a fosamprenavir. Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fosamprenavir.</p>					
Indinavir	800 q12 h	100 q12 h	Indinavir ³	↑ 178%	ND
	400 q12 h	400 q12 h	Ritonavir Indinavir ³ Ritonavir	↑ 72% ↔ ↔	ND ↑ 4 volte ↔
<p>Ritonavir aumenta i livelli sierici di indinavir in seguito all'inibizione del CYP3A4. Non sono state determinate dosi adeguate 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. 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 può aumentare.</p>					
Nelfinavir	1250 q12 h	100 q12 h	Nelfinavir	↑ 20 – 39%	ND
	750, singola	500 q12 h	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔	ND ↔
<p>Ritonavir aumenta i livelli sierici di nelfinavir come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. Non sono state determinate dosi adeguate 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.</p>					

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Medicinale valutato	Area sotto la curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C _{min})
Saquinavir	1000 q12 h	100 q12 h	Saquinavir ⁴	↑ 15 volte	↑ 5 volte
			Ritonavir	↔	↔
	400 q12 h	400 q112 h	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 più elevato di normalità. A causa del rischio di epatotossicità grave, saquinavir/ritonavir non devono essere somministrati contemporaneamente con rifampicina.

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

Tipranavir	500 q12 h	200 q12 h	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 assunto a basse dosi al fine di garantirne l'effetto terapeutico. Non devono essere usate dosi di ritonavir inferiori a 200 mg due volte al giorno insieme a tipranavir poiché possono alterare l'efficacia di tale associazione. Per ulteriori informazioni in merito, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tipranavir.

ND: Non determinato.

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

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

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Medicinale valutato	Area sotto la curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C _{min})
Didanosina	200 q12 h	600 q12 h, 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 tra una somministrazione e l'altra. Non è necessario modificarne la posologia.

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Medicinale valutato	Area sotto la curva (AUC)	Concentrazione plasmatica minima (C _{min})
Delavirdina	400 q8 h	600 q12 h	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 può prendere in considerazione l'eventualità di una riduzione della dose di ritonavir.					
Efavirenz	600 q24 h	500 q12 h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
Nei casi in cui efavirenz viene somministrato in associazione a ritonavir a dose piena 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 q12 h	100 q12 h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir aumenta i livelli sierici di maraviroc come risultato dell'inibizione del CYP3A. Maraviroc può essere somministrato con ritonavir per aumentare l'esposizione a maraviroc. Per ulteriori informazioni, fare a riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di maraviroc.					
Nevirapina	200 q12 h	600 q12 h	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 q12 h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
La co-somministrazione di ritonavir e raltegravir porta ad una minore riduzione dei livelli di raltegravir					
Zidovudina	200 q8 h	300 q6 h	Zidovudina	↓ 25%	ND
Ritonavir può indurre la glicuronidazione di zidovudina, il che determina ad una lieve diminuzione dei livelli di zidovudina. Non sembrano necessari aggiustamenti della dose.					
ND: Non determinato					
¹ In base al confronto con un gruppo parallelo.					

Effetti del Ritonavir sui Medicinali Non-antiretrovirali Co-Somministrati

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale co-somministrato	Effetto sulla 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).			

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale co-somministrato
Analgesici				
Buprenorfina	16q24 h	100 q12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliti glucuronidi			↔	↔
	L'incremento nei livelli plasmatici di buprenorfina e del suo metabolita attivo non hanno indotto modifiche farmacodinamiche clinicamente significative in una popolazione di pazienti tolleranti agli oppiacei. L'aggiustamento della dose di buprenorfina o di ritonavir può pertanto non essere necessario quando i due sono somministrati insieme. Quando ritonavir viene utilizzato in combinazione con un altro inibitore della proteasi e buprenorfina, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per ottenere informazioni specifiche sul dosaggio.			
Petidina, piroxicam, propoxifene	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di petidina, piroxicam, e propoxifene ed è pertanto 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 q12 h,	↓ 36%	↓ 38%
	Può essere necessario somministrare dosi maggiori di metadone se assunto in concomitanza con ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale a causa dell'induzione della glicuronidazione. Deve essere considerato un eventuale aggiustamento della dose in funzione della risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.			
Morfina	I livelli di morfina – se co-somministrata con ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale – possono ridursi come risultato dell'induzione della glicuronidazione.			
Antianginosi				
Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, le concentrazioni di ranolazina devono aumentare. La concomitante somministrazione di ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).			
Antiarritmici				
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).			

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C_{max}) del Medicinale co-somministrato
Digossina	0,5 dose singola somministrata per endovena 0,4 dose orale singola	300 q12 h, 3giorni 200 q12 h, 13 giorni	↑ 86% ↑ 22%	ND ↔
Tale interazione può essere dovuta alla modifica dell'efflusso di digossina mediato dalla P-glicoproteina da parte di ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale. I livelli elevati di digossina osservati nei pazienti in terapia con ritonavir possono ridursi con il tempo a causa del fenomeno di induzione (vedere paragrafo 4.4).				
Antiasmatico				
Teofillina ¹	3 mg/kg q8 h	500 q12 h	↓ 43%	↓ 32%
Può 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 40 mg, dose singola 40 mg, dose singola	200 q12 h/1 h prima 200 q12 h/ co-somministrato 200 q12 h/6 h 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 ritonavir (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di afatinib). Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.				
Abemaciclib	Le concentrazioni sieriche di abemaciclib possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.			
La co-somministrazione di abemaciclib e ritonavir deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di abemaciclib per le raccomandazioni 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 ritonavir. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento del dosaggio. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate a ceritinib.			

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C_{max}) del Medicinale co-somministrato
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 verifichino tali eventi.			
Ibrutinib	Le concentrazioni sieriche di ibrutinib possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, determinando un aumento del rischio di tossicità, incluso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e ritonavir deve essere utilizzato, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per il rischio di tossicità.			
Neratinib	Le concentrazioni sieriche di neratinib possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.			
Venetoclax	L'uso concomitante di neratinib e ritonavir è controindicato a causa di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali, inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.3). 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 q12 h	↑ 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 ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di vorapaxar).			

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C_{max}) del Medicinale co-somministrato
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, dose singola	400 q12 h	↑ 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 può determinare una riduzione degli effetti anticoagulati. Di conseguenza, in caso di co-somministrazione di warfarin e ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, si raccomanda di tenere sotto controllo i parametri della coagulazione.				
Anticonvulsivanti				
Carbamazepina	Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4, come risultato di questa inibizione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse nel caso in cui la carbamazepina venga co-somministrata con ritonavir.			
Divalproex, lamotrigina, fenitoina	Ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico induce l'ossidazione da parte del CYP2C9 e la glicuronidazione, come risultato di questa interazione è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti. Si raccomanda di effettuare un monitoraggio attento dei livelli sierici o degli effetti terapeutici di questi medicinali qualora siano co-somministrati con ritonavir. Fenoitoina può ridurre i livelli sierici di ritonavir.			
Antidepressivi				
Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina	Ritonavir usato come agente antiretrovirale probabilmente inibisce il CYP2D6; come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche della imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici ed avversi di questi medicinali qualora vengano co-somministrati con ritonavir usato come agente antiretrovirale (vedere paragrafo 4.4).			
Desipramina	100 dose orale singola	500 q12 h	↑ 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 q12 h	↑ 2.4-volte	↑ 34%
Quando trazodone è stato somministrato insieme a ritonavir usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, è stato osservato un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse correlate a trazodone. Qualora trazodone venga somministrato in concomitanza con ritonavir, l'associazione di questi due medicinali deve essere utilizzata con cautela, iniziando a somministrare trazodone al dosaggio più basso, monitorandone la risposta clinica e la tollerabilità.				

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale co-somministrato
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	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).			
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 Metabolita attivo 25- <i>O</i> -desacetil rifabutina	150 al giorno	500 q12 h,	↑ 4 volte ↑ 38 volte	↑ 2,5 volte ↑ 16 volte
	A causa del marcato aumento dell'AUC della rifabutina, l'uso concomitante di rifabutina e ritonavir utilizzato come agente antiretrovirale è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Nel caso di co-somministrazione con inibitori della proteasi selezionati associato a ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico può essere necessaria una riduzione della dose della rifabutina a 150 mg tre volte la settimana. E' necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato per poter disporre di dati più precisi sulle raccomandazioni specifiche da seguire. Si devono inoltre tenere in considerazione le indicazioni ufficiali per il trattamento della tubercolosi nei pazienti HIV-positivi.			
Rifampicina	Sebbene la rifampicina può indurre il metabolismo di ritonavir, dati limitati indicano che quando alte dosi di ritonavir (600 mg due volte al giorno) sono co-somministrate con rifampicina, l'effetto induttore addizionale della rifampicina (prossimo a quello dello stesso ritonavir) è piccolo e può non avere un effetto clinico rilevante sui livelli di ritonavir in monoterapia ad alte dosi. L'effetto di ritonavir sulla rifampicina non è noto.			

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale co-somministrato
Voriconazolo	200 q12 h	400 q12 h	↓ 82%	↓ 66%
	200 q12 h	100 q12 h	↓ 39%	↓ 24%
	L'uso concomitante di ritonavir, come agente antiretrovirale, e voriconazolo è controindicato a causa della riduzione delle concentrazioni di voriconazolo (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di voriconazolo e ritonavir, come potenziatore farmacocinetico deve essere evitata, a meno che una valutazione del rischio/beneficio nei riguardi del paziente non giustifichi l'impiego del voriconazolo.			
Atovaquone	Ritonavir, usato come antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, induce la glicuronidazione, come risultato di questa interazione è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici di atovaquone nel caso in cui venga co-somministrato con ritonavir.			
Bedaquilina	Nessuno studio di interazione solo con ritonavir è disponibile. In uno studio di interazione di bedaquilina monodose e dose multipla con lopinavir/ritonavir, l'AUC di bedaquilina risultava aumentata del 22%. Tale incremento è probabilmente dovuto al ritonavir e un effetto più pronunciato può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata. A causa del rischio di eventi avversi correlati alla bedaquilina, deve essere evitata la co-somministrazione. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda maggiore frequenza sia del monitoraggio elettrocardiografico che del monitoraggio delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bedaquilina).			
Claritromicina Metabolita attivo 14-OH claritromicina	500 q12 h,	200 q8 h	↑ 77%	↑ 31%
			↓ 100%	↓ 99%
	Vista l'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non sono necessarie riduzioni della dose di questo medicinale nei pazienti con funzionalità renale normale. Non devono essere somministrate dosi di claritromicina superiori ad 1 g al giorno in concomitanza a ritonavir, sia come agente antiretrovirale che come potenziatore farmacocinetico. Nei pazienti affetti da insufficienza renale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di claritromicina: nei pazienti che presentano una clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min, la dose deve essere ridotta del 50%, nei pazienti che presentano una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, la dose deve essere ridotta del 75%.			
Delamanid	Non sono disponibili studi di interazione con il solo ritonavir. In uno studio di interazione del farmaco su volontari sani di delamanid 100 mg due volte al giorno e lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno per 14 giorni, l'esposizione del metabolita di delamanid, DM-6705, era aumentata del 30%. A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc associato a DM-6705, se la co-somministrazione di 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).			

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale co-somministrato
Eritromicina, itraconazolo	Ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, inibisce il CYP3A4 come conseguenza di questa interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di eritromicina e di itraconazolo. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate qualora l'eritromicina o l'itraconazolo vengano co-somministrati con ritonavir.			
Chetoconazolo	200 al giorno	500 q12 h	↑ 3.4 volte	↑ 55%
Ritonavir inibisce il metabolismo di chetoconazolo mediato dal CYP3A. A causa dell'aumentata incidenza delle reazioni avverse a livello gastrointestinale ed epatico, si deve considerare la necessità di ridurre la dose 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 q12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
Non è necessario un aggiustamento della dose di sulfametossazolo/trimetoprim in corso di concomitante terapia con ritonavir.				
Antipsicotici/Neurolettici				
Clozapina, pimoziide	È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina o pimoziide. 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 devono 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 ritonavir 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.			

Medicinale co-somministrato	Dose di Medicinale co-somministrato (mg)	Dose di Ritonavir (mg)	Effetto sull'AUC del Medicinale co-somministrato	Effetto sulla concentrazione plasmatica massima (C _{max}) del Medicinale co-somministrato
Antagonisti dell'endotelina				
Bosentan	La co-somministrazione di bosentan e ritonavir può aumentare la concentrazione massima (C _{max}) di bosentan allo steady state 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 ritonavir 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 contraindicata (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 contraindicata (vedere paragrafo 4.3).			
Antivirali con azione diretta contro HCV				
Glecaprevir/pibrentasvir	<p>Le concentrazioni sieriche di glecaprevir/pibrentasvir possono aumentare a causa dell'inibizione della P-glicoproteina, del BCRP e del OATP1B da parte di ritonavir.</p> <p>La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e ritonavir non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di innalzamenti delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.</p>			
HCV Inibitori della Proteasi				
Simeprevir	200 una volta al giorno	100 q12 h	↑ 7.2 volte	↑ 4.7 volte
	Ritonavir aumenta le concentrazioni plasmatiche di simeprevir come risultato dell'inibizione del CYP3A4. Non è raccomandata la co-somministrazione di ritonavir con simeprevir.			

Inibitori della HMG Co-A – Reduttasi

Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina

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, sia usato come agente antiretrovirale sia come potenziatore farmacocinetico. Poiché gli aumenti delle concentrazioni di lovastatina e simvastatina possono esporre i pazienti ad un rischio maggiore di insorgenza di miopatie, compresa la rhabdomiolisi, l'associazione di questi medicinali e ritonavir è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3). Il metabolismo dell'atorvastatina dipende in misura minore dal CYP3A. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, in caso di co-somministrazione con ritonavir è stato osservato un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma può essere causato da una inibizione delle proteine di trasporto. Qualora l'atorvastatina o rosuvastatina vengano utilizzati insieme a ritonavir come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, l'atorvastatina o la rosuvastatina devono essere somministrate alla dose più bassa possibile. Il metabolismo della pravastatina e della fluvastatina non dipende dal CYP3A, per cui si presume che non si manifestino interazioni tra questi medicinali ed il ritonavir. Nei casi in cui sia necessario effettuare una terapia con un inibitore della HMG-CoA- reduttasi, si raccomanda di utilizzare pravastatina o fluvastatina.

Contraccettivi ormonali

Etinilestradiolo	50 microgrammi dose singola	500 q12 h	↓ 40%	↓ 32%
------------------	--------------------------------	-----------	-------	-------

Poiché ritonavir determina una riduzione delle concentrazioni di etinilestradiolo, nel caso in cui si utilizzi ritonavir come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico è necessario ricorrere ad anticoncezionali di barriera od altri metodi contraccettivi non ormonali. È probabile che ritonavir alteri il profilo emorragico uterino e riduca l'efficacia dei contraccettivi contenenti estradiolo (vedere paragrafo 4.4).

Immunosoppressori

Ciclosporina, tacrolimus, everolimus	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4. Di conseguenza, si presume possa aumentare le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina, tacrolimus o di everolimus. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni indesiderate nel caso in cui tali medicinali vengano co-somministrati con ritonavir.			
--------------------------------------	--	--	--	--

Farmaci che modificano il profilo lipidico

Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano l'esposizione a lomitapide e con gli inibitori forti l'esposizione aumenta di 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 ritonavir e lomitapide è controindicato (vedere le informazioni prescrittive per lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).			
------------	--	--	--	--

Inibitori della Fosfodiesterasi (PDE5)

Avanafil	50 singola dose	600 q 12 h	↑ 13 volte	↑ 2.4 volte
L'uso concomitante di avanafil con ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3)				
Sildenafil	100, dose singola	500 q12 h	↑ 11 volte	↑ 4 volte
La co-somministrazione di sildenafil per il trattamento della disfunzione erettile e ritonavir – come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico – richiede cautela e comunque in nessun caso le dosi di sildenafil devono superare 25 mg in 48 ore (vedere anche il paragrafo 4.4). La co-somministrazione di sildenafil e ritonavir è controindicata nei pazienti che presentano ipertensione delle arterie polmonari (vedere paragrafo 4.3).				

Tadalafil	20, dose singola	200 q12 h	↑ 124%	↔
-----------	------------------	-----------	--------	---

La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile e ritonavir-come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico – deve avvenire con la massima cautela a dosi ridotte non superiori a 10 mg ogni 72 ore, con attento monitoraggio delle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Quando tadalafil è co-somministrato con ritonavir in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tadalafil.

Vardenafil	5, dose singola	600 q12 h	↑ 49 volte	↑ 13 volte
------------	-----------------	-----------	------------	------------

L'uso concomitante di vardenafil con ritonavir è **controindicato** (vedere paragrafo 4.3).

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).</p> <p>Midazolam viene ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La co-somministrazione di midazolam e ritonavir può causare un forte aumento della concentrazione di questa benzodiazepina. Non sono stati svolti studi di interazione farmacologica sulla co-somministrazione di ritonavir e benzodiazepine. In base ai dati ottenuti con gli altri inibitori del CYP3A4, si presume che le concentrazioni plasmatiche di midazolam risultino significativamente elevate quando midazolam viene somministrato per via orale. Di conseguenza, ritonavir non deve essere co-somministrato con midazolam assunto per via orale (vedere il paragrafo 4.3), mentre si deve usare la massima cautela in caso di co-somministrazione di ritonavir e midazolam qualora quest'ultimo venga assunto per via parenterale. I dati derivanti dalla co-somministrazione con midazolam somministrato per via parenterale e di altri inibitori della proteasi suggeriscono che i livelli plasmatici di midazolam possano aumentare di ben 3 – 4 volte. Nel caso in cui ritonavir venga co-somministrato con midazolam per via parenterale, tale somministrazione deve avvenire in un reparto di terapia intensiva (Intensive Care Unit, ICU) o in ambienti simili in grado di assicurare un attento monitoraggio ed un'adeguata gestione clinica in caso di depressione dell'attività respiratoria e/o di sedazione prolungata. Deve essere considerato un aggiustamento del dosaggio di midazolam, soprattutto in caso di somministrazione di più di una dose di midazolam.</p>
---	---

Triazolam	0,125 dose singola	200, 4 dosi	↑ >20 volte	↑ 87%
-----------	--------------------	-------------	-------------	-------

È probabile che la co-somministrazione con ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di triazolam ed è pertanto **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).

Petidina	50 dose orale singola	500 q12 h	↓ 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 q12 h,	↑ 2,5 volte	↔
		2 giorni		
		500 q12 h,	↓ 12%	↓ 16%
		10 giorni		

Il metabolismo di alprazolam è stato inibito dopo l'introduzione di ritonavir. Dopo impiego di ritonavir per 10 giorni, non si è osservato alcun effetto inibitore da parte di ritonavir. Pertanto è necessaria particolare cautela durante i primi giorni di co-somministrazione di alprazolam e ritonavir – come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico – prima che abbia il tempo di svilupparsi il meccanismo di induzione di alprazolam.

Buspirone	Ritonavir, come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; come conseguenza di questa interazione, è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche di buspirone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse nel caso in cui buspirone venga co-somministrato con ritonavir.			
-----------	---	--	--	--

Medicinali ipnoinduttori

Zolpidem	5	200, 4 dosi	↑ 28%	↑ 22%
----------	---	-------------	-------	-------

Zolpidem e ritonavir possono essere co-somministrati monitorandone attentamente gli eccessivi effetti sedativi.

Prodotti per smettere di fumare

Bupropione	150	100 q12 h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 q12 h	↓ 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, poiché ritonavir ha anche dimostrato *in vitro* di inibire il CYP2B6, la dose raccomandata di bupropione non deve essere superata. Diversamente da quanto osservato in caso di somministrazione di ritonavir a lungo termine, non ci sono state interazioni significative con il bupropione nella somministrazione a breve termine di basse dosi di ritonavir (200 mg due volte al dì per 2 giorni), questa osservazione suggerisce che la riduzione delle concentrazioni di bupropione possa verificarsi diversi giorni dopo l'inizio della co-somministrazione di ritonavir.

Steroidi

Fluticasone propionato, budesonide, triamcinolone per via inalatoria, iniettabile o intranasale	Nei pazienti sottoposti a terapia a base di ritonavir co-somministrato con fluticasone proprionato 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%); possono verificarsi effetti simili anche nel caso in cui si usino altri corticosteroidi metabolizzati dal CYP3A, come, ad esempio, budesonide e triamcinolone. Di conseguenza, non è raccomandata la co-somministrazione di ritonavir, usato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, e di questi glicocorticoidi a meno che i potenziali benefici derivanti dalla terapia combinata non risultino superiori al rischio di insorgenza degli effetti sistemici provocati dai corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare la possibilità di una riduzione della dose del glicocorticoide usato e, al tempo stesso, occorre monitorarne attentamente gli effetti locali e sistemici. In alternativa, si potrebbe passare all'uso di un altro glicocorticoide che non sia substrato per il CYP3A4 (come, ad esempio, il beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione della terapia a base di glicocorticoidi, può essere necessario effettuare la progressiva riduzione della dose per un periodo più prolungato.			
---	--	--	--	--

Desametasone	Ritonavir, usato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A; come conseguenza di tale interazione è atteso un incremento delle concentrazioni plasmatiche del dexametasone. Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse qualora tale medicinale venga co-somministrato con ritonavir.		
Prednisolone	20	200 q12 h	↑ 28% ↑ 9%
	Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse in caso di co-somministrazione di prednisolone e ritonavir. L'AUC del metabolita prednisolone aumenta da 37 e 28% dopo 4 e 14 giorni con ritonavir, rispettivamente.		

Terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo

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

ND: Non determinato

¹ In base ad un confronto con un gruppo parallelo

² Sulfametoxazolo è stato somministrato contemporaneamente a trimetoprim.

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

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

Ritonavir usato come potenziatore farmacocinetico

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

Inibitori di pompa protonica ed antagonisti del recettore istaminergico H₂

Gli inibitori di pompa protonica e gli antagonisti del recettore H₂ (ad es. omeprazolo o ranitidina) possono 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 la presenza di tossicità a carico della riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Ritonavir può essere utilizzato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

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 neutrofilo, incremento degli eosinofili, trombocitopenia
	Non comune	Incremento dei neutrofilo
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità inclusa orticaria ed edema del volto
	Raro	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, gotta, edema ed edema periferico, disidratazione (solitamente associata a sintomi gastrointestinali)
	Non comune	Diabete mellito
	Raro	Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disgeusia, parestesia orale e periferica, cefalea, capogiro, neuropatia periferica
	Comune	Insonnia, ansia, confusione, disturbo dell'attenzione, sincope, crisi convulsive
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
Patologie cardiache	Non comune	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, ipotensione inclusa ipotensione ortostatica, sensazione di freddo alle estremità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Faringite, dolore orofaringeo, tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale (superiore ed inferiore), nausea, diarrea (anche grave con squilibrio elettrolitico), vomito, dispepsia
	Comune	Anoressia, flatulenza, ulcere orali, emorragia gastrointestinale, malattia da reflusso gastroesofageo, pancreatite
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite (incluso aumento di AST, ALT, GGT), aumento della bilirubinemia (incluso ittero)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Prurito, rash (incluso eritematoso e maculopapulare)
	Comune	Acne
	Raro	Sindrome di Stevens Johnson, Necrolisi tossica epidermica (TEN)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia e dolore dorsale
	Comune	Miosite, rhabdomiolisi, 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

Reazioni avverse osservate nel corso di studi clinici e post- marketing in pazienti adulti		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento inclusa astenia, rossore, sensazione di calore
	Comune	Febbre, calo ponderale
Esami diagnostici	Comune	Incremento delle amilasi, riduzione della tiroxina libera e totale
	Non comune	Iperglicemia, ipermagnesemia, incremento della fosfatasi alcalina

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Incrementi nelle transaminasi epatiche fino a 5 volte il limite superiore o normale, 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).

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

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

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

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di ritonavir nei bambini dai 2 anni di età 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 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 pari a 100 mg al giorno o pari a 200 mg due volte al giorno e dipende dall'inibitore della proteasi co-somministrato. Per ulteriori informazioni sull'effetto di ritonavir sul metabolismo dell'inibitore della proteasi co-somministrato, vedere il paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dello specifico inibitore della proteasi utilizzato.

Ritonavir usato come agente antiretrovirale

Ritonavir è un inibitore peptidomimetico delle aspartil proteasi 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 steady state 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 sono state comprese tra 11,0 e 24,0 msec nell'intervallo di 12 h post-dose. La misurazione massima dell'intervallo

PR è stata di 252 msec e non sono stati osservati blocchi cardiaci di secondo o terzo grado (vedere paragrafo 4.4).

Resistenza

Sono stati selezionati ceppi 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 markers biologici di patologia, quali la conta dei CD4 e la carica virale, sono stati valutati in vari studi condotti su pazienti con infezione da HIV-1. Gli studi più importanti sono elencati di seguito.

Uso in Adulti

In uno studio clinico controllato, concluso nel 1996, ove la terapia con ritonavir è stata aggiunta alla terapia antiretrovirale di base in pazienti con infezione da HIV-1, ampiamente trattati in precedenza con analoghi nucleosidici e con conta di CD4 basale <100 cellule/ μ l, è stata dimostrata una riduzione della mortalità e della incidenza di eventi clinici che determinano l'AIDS. Dopo 16 settimane di terapia, la variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base è stata di $-0.79 \log_{10}$ (diminuzione media massima: $1.29 \log_{10}$) nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a $-0.01 \log_{10}$ nel gruppo di controllo. Gli analoghi nucleosidici più frequentemente utilizzati in questo studio sono stati zidovudina, stavudina, didanosina e zalcitabina.

In uno studio clinico concluso nel 1996, che ha reclutato pazienti con infezione da HIV-1 in stadio meno avanzato (valori di CD4 compresi tra 200 e 500 cellule/ μ l), e che non avevano ricevuto precedente terapia antiretrovirale, il ritonavir utilizzato in monoterapia o in associazione con zidovudina ha ridotto la carica virale plasmatica ed ha determinato un aumento della conta dei CD4. La variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base, in 48 settimane di trattamento, è stata di $-0.88 \log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a $-0.66 \log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir+zidovudina e $-0.42 \log_{10}$ nel gruppo trattato con sola zidovudina.

Il 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 Indicazioni terapeutiche.

Uso pediatrico

In uno studio clinico concluso nel 1998, aperto 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 triplo regime (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 valori di RNA di HIV-1 ≤ 400 copie/ml alla 16a settimana ed alla 104a settimana, rispettivamente. La risposta è risultata simile per entrambi i regimi di dosaggio e per le diverse classi di età.

In uno studio completato nel 2000, 76 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 12 anni, 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/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 dosi di 350 e 450 mg/m² rispettivamente, ha raggiunto valori di RNA di HIV-1 ≤400 copie/ml alla 48a settimana.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Poiché non esiste una formulazione parenterale di ritonavir, non sono state determinate l'entità di assorbimento e la biodisponibilità del farmaco. La farmacocinetica di ritonavir durante regimi a dosi multiple 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 sotto condizioni di alimentazione.

Regime Posologico di Ritonavir

	100 mg una volta al giorno	100 mg due volte al giorno ¹	200 mg una volta al giorno	200 mg due volte al giorno	600 mg due volte al giorno
C _{max} (µg/ml)	0,84 ±0,39	0,89	3,4 ±1,3	4,5 ±1,3	11,2 ±3,6
C _{min} (µg/ml)	0,08 ±0,04	0,22	0,16 ±0,10	0,6 ±0,2	3,7 ±2,6
AUC _{12 o 24} (µg·h/ml)	6,6 ±2,4	6,2	20,0 ±5,6	21,92 ±6,48	77,5 ±31,5
t _½ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 – 5
Cl/F (L/h)	17,2 ±6,6	16,1	10,8 ±3,1	10,0 ±3,2	8,8 ±3,2

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

Effetti del cibo sull'assorbimento orale

Il cibo diminuisce leggermente la biodisponibilità di ritonavir compresse. La somministrazione di una singola dose di ritonavir 100mg 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 µg/ml. Ritonavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa 1-umana (AAG) che all'albumina sierica umana con affinità sovrapponibile.

Gli studi di distribuzione tissutale con ritonavir-C¹⁴ marcato nei ratti hanno dimostrato che ritonavir si concentra con valori massimi in fegato, ghiandole surrenali, pancreas, reni e tiroide. Il rapporto tessuto/plasma di circa 1, misurato nei linfonodi del ratto, suggerisce che il ritonavir si distribuisce nei tessuti linfatici. Il ritonavir penetra nel cervello in quantità minima.

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 gli esperimenti *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 steady state 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 dosi, 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 steady state 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 dosi, 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 tests di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa

Copovidone
Sorbitan laurato
Silice colloidale anidra
Cloruro di sodio
Sodio stearil fumarato

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio Diossido (E171)
Macrogol
Idrossipropilcellulosa
Talco
Ferro ossido giallo (E172)
Silice colloidale anidra
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

Per il flacone di HDPE: dopo la prima apertura, usare entro 45 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di HDPE con tappo a vite di polipropilene con tampone di rivestimento con sigillo di induzione in alluminio e essiccante.

Contenuto delle confezioni: 30, 90, 100 compresse rivestite con film e confezione multipla contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

Blister di OPA/Alu/PVC-Alu contenente 30 e 90 compresse.

Blister divisibile per dose unitaria di OPA/Alu/PVC-Alu contenente 30 x 1, 90 x 1 compresse.

È 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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/17/1242/001
EU/1/17/1242/002
EU/1/17/1242/003
EU/1/17/1242/004
EU/1/17/1242/005
EU/1/17/1242/006
EU/1/17/1242/007
EU/1/17/1242/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

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

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
IRLANDA

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
2900 Komarom
UNGHERIA

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
GERMANIA

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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE PER FLACONE DI HDPE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ritonavir Mylan 100 mg compresse rivestite con film
ritonavir

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Alto contenuto di sodio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Da assumere con il cibo.

Le compresse devono essere ingoiate intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura, usare entro 45 giorni.

Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/17/1242/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/17/1242/002 90 compresse rivestite con film
EU/1/17/1242/003 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ritonavir Mylan 100 mg compresse rivestite con film
ritonavir

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Alto contenuto di sodio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura, usare entro 45 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/17/1242/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/17/1242/002 90 compresse rivestite con film
EU/1/17/1242/003 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DEL FLACONE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ritonavir Mylan 100 mg compresse rivestite con film
ritonavir

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Alto contenuto di sodio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Da assumere con il cibo.

Le compresse devono essere ingoiate intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura, usare entro 45 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/17/1242/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ritonavir Mylan 100 mg compresse rivestite con film
ritonavir

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Alto contenuto di sodio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

30 compresse rivestite con film. Il componente di una confezione multipla non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Da assumere con il cibo.

Le compresse devono essere ingoiate intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura, usare entro 45 giorni.

Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/17/1242/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ritonavir Mylan 100 mg compresse rivestite con film
ritonavir

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Alto contenuto di sodio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

30 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

90 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Da assumere con il cibo.

Le compresse devono essere ingoiate intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/17/1242/005 30 compresse rivestite con film
EU/1/17/1242/006 90 compresse rivestite con film
EU/1/17/1242/007 30 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)
EU/1/17/1242/008 90 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ritonavir Mylan 100 mg compresse rivestite con film
ritonavir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ritonavir Mylan 100 mg compresse rivestite con film ritonavir

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Ritonavir Mylan e a cosa serve

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

Ritonavir Mylan è utilizzato da bambini di 2 anni di età o oltre, adolescenti e adulti che sono stati infettati con HIV, il virus che causa AIDS.

2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Ritonavir Mylan

Non prenda Ritonavir Mylan

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

- ranolazina (utilizzata per il trattamento del dolore cronico al petto [angina]);
 - petidina, piroxicam, propossifene (utilizzati per il sollievo del dolore);
 - cisapride (utilizzato per alleviare alcuni problemi di stomaco);
 - rifabutina (utilizzato per prevenire/trattare alcune infezioni)*;
 - voriconazolo (utilizzato per trattare le infezioni fungine)*;
 - simvastatina, lovastatina (utilizzati per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue);
 - neratinib (utilizzato per trattare il tumore mammario);
 - lomitapide (utilizzato per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue);
 - alfuzosina (utilizzata per trattare l'iperplasia prostatica benigna);
 - acido fusidico (utilizzato per trattare infezioni batteriche);
 - sildenafil se soffre di una malattia ai polmoni chiamata ipertensione arteriosa polmonare che causa difficoltà respiratorie. I pazienti senza questa malattia possono usare sildenafil per l'impotenza (disfunzione erettile) sotto la supervisione del medico (vedere paragrafo **Altri medicinali e Ritonavir Mylan**);
 - avanafil o vardenafil (utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile);
 - colchicina (usata per trattare la gotta) se ha problemi renali o di fegato (vedere paragrafo **Altri medicinali e Ritonavir Mylan**);
 - prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono interrompere l'efficacia di ritonavir. L'erba di S. Giovanni è spesso contenuta in prodotti da erboristeria che possono essere acquistati senza prescrizione medica.
- * Il medico può decidere di farle assumere rifabutina e/o voriconazolo con ritonavir alla dose di potenziatore farmacocinetico (dose più bassa), ma ritonavir a dose completa non deve essere assunto insieme con questi due medicinali.

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

Legga anche l'elenco dei medicinali sotto “Altri medicinali e Ritonavir Mylan” per l'uso con alcuni di questi medicinali che richiedono cure particolari.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Ritonavir Mylan.

Informazioni importanti

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

Informi il medico se ha/ha avuto:

- Una storia di **malattia del fegato**.
- **Epatite B o C** e sta assumendo terapia antiretrovirale combinata, in quanto è esposto ad un rischio maggiore di reazioni gravi e che possono portare alla morte per gli effetti sul fegato. Può essere necessario effettuare analisi del sangue più frequenti per verificare la funzionalità del fegato.

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

Informi il medico in caso si manifestino:

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

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Ritonavir Mylan

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli che non necessitano di prescrizione. Esistono alcuni medicinali che non possono essere assolutamente presi in associazione a ritonavir. Questi medicinali sono elencati sopra al paragrafo 2, alla voce "Non prenda Ritonavir Mylan". Esistono alcuni medicinali che possono essere usati solo in alcune circostanze come di seguito descritto.

Le seguenti precauzioni si applicano quando Ritonavir Mylan è assunto a dose completa. Tuttavia, queste precauzioni possono valere anche nel caso in cui Ritonavir Mylan sia assunto alla dose più bassa con altri medicinali.

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

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

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

- amfetamina o derivati dell'amfetamina;
- antibiotici (ad es. eritromicina, claritromicina);
- antitumorali (ad es. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina);
- medicinali usati per il trattamento di un basso numero di piastrine nel sangue (ad es. fostamatinib);
- anticoagulanti (ad es. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- antidepressivi (ad es. amitriptilina, desipramina, fluoxetina, imipramina, nefazodone, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone);
- antifungini (ad es. chetoconazolo, itraconazolo);
- antistaminici (ad es. loratidina, fexofenadina);

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

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

Ritonavir Mylan con cibi e bevande

Ritonavir Mylan compresse deve essere preso con il cibo.

Gravidanza e allattamento

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

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Ritonavir Mylan contiene sodio

Questo medicinale contiene 87,75 mg di sodio per compressa. Questo equivale al 4,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Consulti il Suo medico o farmacista se deve assumere cinque o più compresse al giorno per un periodo di tempo prolungato, soprattutto se le è stata consigliata una dieta a basso contenuto di sale (sodio).

3. Come prendere Ritonavir Mylan

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

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

Le dosi raccomandate di Ritonavir Mylan sono:

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

Il medico le indicherà il dosaggio da prendere.

Altre forme farmaceutiche di questo medicinale possono essere più appropriate nei bambini che hanno difficoltà ad ingerire compresse.

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

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

Se prende più Ritonavir Mylan di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Ritonavir Mylan

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

Se interrompe il trattamento con Ritonavir Mylan

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

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

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

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

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

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

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100

- attacco di cuore
- diabete
- insufficienza renale

Raro: può interessare fino a 1 persona su 1.000

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

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

- calcoli renali

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

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

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

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

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

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Ritonavir Mylan

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla scatola di cartone o il flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Per il flacone di HDPE: dopo la prima apertura, usare entro 45 giorni. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ritonavir Mylan

- Il principio attivo è ritonavir. Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di ritonavir.
- Gli altri componenti della compressa sono: copovidone, sorbitan laurato, silice colloidale anidra, cloruro di sodio, sodio stearil fumarato (vedere paragrafo 2 “Ritonavir Mylan contiene sodio”).
- Il rivestimento della compressa è composto da: ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, idrossipropilcellulosa, talco, ferro ossido giallo (E172), silice colloidale anidra, polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di Ritonavir Mylan e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Ritonavir Mylan sono gialle a forma di capsula, biconvesse, con bordo smussato, con impresso “M163” su un lato e bianca sull'altro.

Ritonavir Mylan compresse rivestite con film è disponibile in flaconi di plastica con tappo a vite con tampone di rivestimento con sigillo in alluminio contenente 30, 90 o 100 compresse e in confezioni multiple da 90 compresse, comprendenti 3 flaconi da 30 compresse. I flaconi contengono anche un essiccante. Non ingerire l'essiccante.

Disponibili anche in blister contenenti 30 e 90 compresse e in blister divisibili per dose unitaria contenenti 30 x 1 e 90 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Produttore

McDermott Laboratories Limited ragione sociale Gerard Laboratories ragione sociale Mylan Dublin,
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublino 13,
Irlanda

Mylan Hungary Kft,
Mylan utca 1, Komárom, H-2900
Ungheria

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Germania

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 6 31 80

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viartis AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: + 353 18711600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

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