

RF225762

Reg. ISP N° F-18866/11

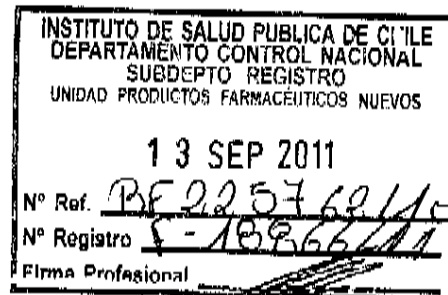
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA DE REFERENCIA DE LA COMPAÑÍA
NORVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

NOMBRE DEL PRODUCTO

Ritonavir

Nombre Comercial

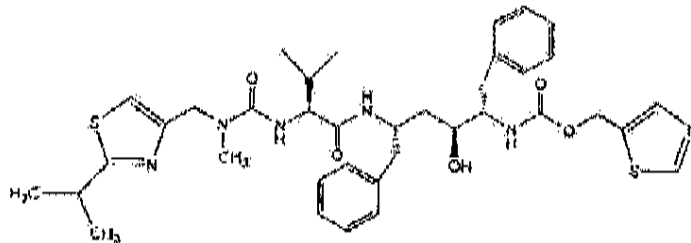
Norvir

DESCRIPCIÓN

Ritonavir es un inhibidor de la proteasa del VIH, con actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana.

Ritonavir es un polvo blanco a tostado claro y tiene un sabor metálico. Es libremente soluble en metanol y etanol, soluble en isopropanolol y prácticamente insoluble en agua.

Ritonavir es químicamente designado como 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-acido oic, éster tiazolilmetil, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Su fórmula molecular es $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ y su peso molecular es 720.95 El ritonavir tiene la siguiente estructura:



Ritonavir se presenta como comprimido recubierto, solución o como cápsula blanda.

Ritonavir comprimidos recubiertos para administración oral en una dosis de 100 mg con los siguientes ingredientes inactivos: copovidona, fosfato dibásico de calcio anhidro/fosfato hidrogenado de calcio anhidro, sorbitano monolaureado/sorbitano laureado, dióxido de silicona coloidal/silica coloidal anhidra, y estearil fumarato de sodio. El recubrimiento tiene los siguientes ingredientes: hipromelosa, dióxido de titanio E171, polietilenglicol 400/macrogol tipo 400, hidroxipropil celulosa, talco, polietilenglicol 3350/macrogol tipo 3350, dióxido de silicona coloidal/silica coloidal anhidra, y polisorbato 80.

Ritonavir solución es una solución prácticamente clara, anaranjada para administración oral. La composición final contiene ritonavir 80 mg/mL disuelto en un sistema de solvente de etanol (43.2% v/v), agua (14.9% v/v), polioxil 35 aceite de castor (10.5%

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

RF225762**Reg. ISP N° F-18866/11**

w/v) y propilenglicol para dar volumen a la solución. Otros ingredientes incluyen ácido anhidro cítrico (0,277% w/v) para ajustar pH, sacarina sódica (1.0% w/v), aceite de menta sabor a crema de caramelo y tintura FD & C amarillo N° 6 (E110).

Ritonavir cápsula de gelatina blanda contiene 100,00 mg de ritonavir con los siguientes ingredientes inactivos: gelatina, ácido oleico, etanol, polioxil 35 aceite de castor, agua, hidroxitolueno butilato, dióxido de titanio, óxido de hierro, trazas de aceite de coco y otros ingredientes.

INDICACIONES Y USO

Ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de pacientes con infección por VIH cuando la terapia está justificada, basada en la evidencia clínica y/o inmunológica de progresión de la enfermedad en pacientes mayores de 2 años.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Adultos

Solución Oral y Cápsulas de Gelatina Blandas

La dosis recomendada de ritonavir es de 600 mg (7,5 mL de solución oral o seis cápsulas de gelatina blanda) dos veces al día por vía oral y se deben dar preferiblemente con alimento.

Comprimidos

La dosis recomendada de ritonavir comprimidos es 600 mg (seis comprimidos) dos veces al día por vía oral y se deben dar con alimento.

Los comprimidos de ritonavir se deben tragar enteros y no masticar, romper o moler.

El uso de un esquema de titulación de dosis puede ayudar a reducir los eventos adversos tratamiento emergentes mientras se mantienen niveles plasmáticos apropiados de ritonavir. Ritonavir se debe iniciar con no menos de 300 mg dos veces al día por un período de tres días y aumentar en incrementos de 100 mg dos veces al día para llegar hasta 600 mg dos veces al día durante un período no mayor de 14 días. Los pacientes deben estar enterados que los eventos adversos observados frecuentemente, tales como trastornos gastrointestinales leve a moderados y parestesias, pueden disminuir a medida que se continúa la terapia. Los pacientes no deben permanecer con 300 mg dos veces al día por más de tres días.

Regímenes combinados que contienen IP dual

La experiencia clínica con terapia dual incluyendo dosis terapéuticas de ritonavir con otro inhibidor de proteasa es limitada. Ritonavir inhibe extensamente el metabolismo de la mayoría de los inhibidores de proteasa disponibles. Por lo tanto, cualquier consideración

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762

Reg. ISP N° F-18866/11

de terapia dual con ritonavir debe tomar en cuenta los datos de interacción farmacocinética y de seguridad de los agentes implicados. Existe resistencia cruzada extensa en esta clase de agentes. Se debe considerar la combinación de dos IPs con al menos patrones de resistencia superpuestos. El uso de ritonavir en tales regímenes se debe guiar por estos factores.

Para el uso de ritonavir con saquinavir se ha utilizado una titulación cautelosa de la dosis iniciando ritonavir en dosis de 300 mg dos veces al día.

Para el uso de ritonavir con indinavir se ha utilizado una titulación cautelosa de la dosis iniciando ritonavir en dosis de 200 mg dos veces al día, incrementando en 100 mg dos veces al día, alcanzando 400 mg dos veces al día en el plazo de dos semanas.

Pacientes pediátricos

Ritonavir se debe utilizar en combinación con otros agentes antiretrovirales. La dosis recomendada de ritonavir en niños > de 2 años es de 400 mg/m² de área de superficie corporal dos veces al día por vía oral y no debe exceder los 600 mg dos veces al día. Ritonavir se debe iniciar con 250 mg/m² y aumentar en intervalos de dos a tres días 50 mg/m² dos veces al día. Si los pacientes no toleran la dosis diaria máxima debido a eventos adversos, la dosis tolerada más alta se debe utilizar para la terapia de mantención en combinación con otros agentes antiretrovirales. Cuando es posible, la dosis se debe administrar usando una jeringa de dosificación calibrada.

Guía de dosis pediátrica				
Área de Superficie Corporal (m ²)	Dosis dos veces al día 250 mg/m ²	Dosis dos veces al día 300 mg/m ²	Dosis dos veces al día 350 mg/m ²	Dosis dos veces al día 400 mg/m ²
0.25	0.8 mL (62.5 mg)	0.9 mL (75 mg)	1.1 mL (87.5 mg)	1.25 mL (100 mg, una cápsula de gelatina blanda)
0.50	1.6 mL (125 mg)	1.9 mL (150 mg)	2.2 mL (175 mg)	2.5 mL (200 mg, dos cápsulas de gelatina blanda)
1.00	3.1 mL (250 mg)	3.75 mL (300 mg)	4.4 mL (350 mg)	5 mL (400 mg, cuatro cápsulas de gelatina blanda)
1.25	3.9 mL (312.5 mg)	4.7 mL (375 mg)	5.5 mL (437.5 mg)	6.25 mL (500 mg, cinco cápsulas de gelatina blanda)
1.50	4.7 mL (375 mg)	5.6 mL (450 mg)	6.6 mL (525 mg)	7.5 mL (600 mg, seis cápsulas de gelatina blanda)

* El área de superficie corporal se puede calcular con la siguiente ecuación: $ASC (m^2) = \sqrt{[altura (cm) \times Peso (kg)] / 3600}$ o $([altura (cm) \times peso (kg)] / 3600)^{0.725}$

El sabor amargo de la fórmula líquida de ritonavir se puede disminuir si se mezcla con leche chocolatada, o Ensure dentro de una hora de la dosis.

La taza de dosificación de la solución de ritonavir se debe lavar inmediatamente con agua caliente y detergente para loza, después de su uso. Cuando se lava inmediatamente, se quita el residuo de la droga. La taza de dosificación debe estar seca antes de su uso.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CONTRAINDICACIONES

Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de los excipientes de su formulación.

Estudios *in vitro* han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por citocromo p450. Basado principalmente en la revisión de la literatura, se espera que ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones plasmáticas de las drogas metabolizadas por citocromo p450. La co-administración de NORVIR está contraindicada con las drogas listadas en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Drogas que están Contraindicadas con Ritonavir

Clase de Droga	Drogas dentro de la Clase que están Contraindicadas con Ritonavir	Comentarios Clínicos
Antagonista Adrenoceptor Alfa 1	clorhidrato de Alfuzocina	Potencial de hipotensión
Antiarrítmicos	amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona, quinidina, encainida	Potencial de arrimias cardíacas
Antifúngicos	voriconazol	La disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de voriconazol puede llevar a pérdida de la respuesta antifúngica.
Antihistaminas	astemizol, terfenadina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina, así, aumentando el riesgo de arritmias severas por estos agentes.
Antipsicótico	blonanserina	Puede producir un potencial aumento en la frecuencia o intensidad de toxicidad neurológica conocida u otras toxicidades asociadas con blonanserina.
Derivados del Ergot	dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Reportes post-comercialización de toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo e isquemia tisular se ha asociado

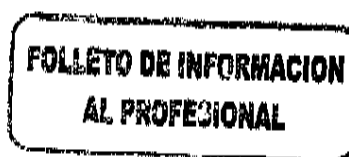
		con la co-administración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina.
Agentes de motilidad GI	cisaprida	Potencial de arritmias cardíacas
Productos herbales	Hierba de San Juan (hypericum perforatum)	La co-administración puede llevar a una disminución en los niveles de ritonavir, y a una pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a ritonavir o a la clase de inhibidores de proteasa.
Inhibidores de HMG-CoA reductasa	lovastatina, simvastatina	Potencial de miopatía, incluyendo rabdomiolisis.
Agonistas beta-adrenoceptores de larga acción	salmeterol	Puede producir potencial aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol.
Neuróléptico	pimozida	Potencial de arritmias cardíacas.
Inhibidor PDE5	sildenafil* sólo cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar	Potencial aumento de eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope).
Sedantes/hipnóticos	midazolam, triazolam	Es probable que ritonavir produzca grandes aumentos en estos sedantes e hipnóticos altamente metabolizados produciendo un potencial de sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria.
*ver Advertencias y Precauciones e Interacciones de Droga para la co-administración de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.		

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones alérgicas

Se han informado reacciones alérgicas que incluyen urticaria, erupciones cutáneas leves, broncoespasmo y angioedema. También se ha informado de casos raros de anafilaxis y síndrome de Stevens-Johnson. **Se debe discontinuar el tratamiento si aparecen reacciones severas.**

Reacciones Hepáticas



RF225762**Reg. ISP N° F-18866/11**

Ritonavir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra esta droga a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Insuficiencia Hepática**).

En pacientes que reciben ritonavir solo o en combinación con otras drogas antiretrovirales, han ocurrido elevaciones de las transaminasas hepáticas que exceden cinco veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia (ver tabla 3). Puede haber un aumento del riesgo de elevaciones de las transaminasas en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, alteraciones de las enzimas hepáticas o hepatitis.

Han habido informes de post comercialización de disfunción hepática que incluyen algunas muertes. Estos han ocurrido generalmente en pacientes que toman múltiples medicaciones concomitantes y/o con SIDA avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. Se han observado algunos casos fatales. Los pacientes con enfermedad VIH avanzada pueden tener un aumento del riesgo de triglicéridos elevados y pancreatitis.

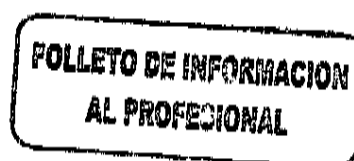
Se debe considerar una pancreatitis si existen síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o valores anormales en los exámenes de laboratorio (tales como aumento en los valores de la lipasa o amilasa sérica) sugerentes de pancreatitis. Los pacientes que presentan estos signos o síntomas deben ser evaluados y la terapia con ritonavir se debe discontinuar si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

Diabetes Mellitus / Hiperglicemia

Durante la vigilancia post-comercialización en pacientes infectados con VIH que reciben terapia con inhibidor de proteasa, se han reportado nuevos inicios de diabetes mellitus, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglicemia. Algunos pacientes requirieron ya sea inicio o ajustes en la dosis de insulina o de agentes hipoglicemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que discontinuaron la terapia con inhibidor de proteasa, la hiperglicemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos se han reportado voluntariamente durante la práctica clínica, no se pueden hacer estimaciones de frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con inhibidor de proteasa y estos eventos.

Interacciones de Droga

Corticoesteroides



El uso concomitante de ritonavir y propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona y reducir las concentraciones de cortisol sérico. Se han informado efectos sistémicos del corticoesteroide incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal cuando el ritonavir se ha co-administrado con propionato de fluticasona vía intranasal o por inhalación. Hallazgos similares con la administración concomitante de ritonavir y otros corticoesteroides inhalatorios que se metabolizan similarmente a la fluticasona, tales como budesonida, no se pueden excluir. Se debe tener particular precaución cuando se administra ritonavir y cualquiera de estos glucocorticoides administrados por vía intranasal o por inhalación (ver **INTERACCIONES DE DROGA**).

Agentes para la disfunción eréctil (inhibidores PDE5)

Se debe tener particular precaución cuando se prescribe sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben ritonavir. La co-administración de ritonavir con estas drogas se espera que aumente substancialmente sus concentraciones y puede producir un aumento de los eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante de sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver **CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES DE DROGA**).

Productos herbales

Los pacientes con ritonavir no deben utilizar productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) debido a que con la co-administración se puede esperar reducción en las concentraciones plasmáticas de ritonavir. Esto puede producir pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia (ver **CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES DE DROGA**).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, simvastatina y lovastatina son altamente dependientes del CYP3A para su metabolismo, por esto el uso concomitante de ritonavir con simvastatina o lovastatina está contraindicado debido a un incremento del riesgo de miopatía incluyendo rhabdmiolisis (ver **CONTRAINDICACIONES**). También se debe tener precaución y se debe considerar reducir la dosis si se usa ritonavir concomitantemente con atorvastatina, la cual se metaboliza en una extensión menor por CYP3A4. Mientras la eliminación de rosuvastatina no es dependiente de CYP3A, se ha informado una elevación de la exposición de rosuvastatina con la co-administración con ritonavir. Si se indica un tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina (ver Tabla 3).

Antagonista Alf_1 -Adrenoreceptor

Basados en los resultados de un estudio de interacción de droga con ketoconazol, otro potente inhibidor de CYP3A4, y alfuzosin, se espera un aumento significativo en la exposición de alfuzosin en presencia de ritonavir (600 mg dos veces al día). Por lo tanto, el alfuzosin no se debe co-administrar con ritonavir.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762**Reg. ISP N° F-18866/11***Antimicobacterianos*

No se deben administrar juntos saquinavir/ritonavir con rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (presentado como un aumento de las transaminasas hepáticas) si las tres drogas se dan juntas

Inhibidor de Proteasa

Tipranavir co-administrado con 200 mg de ritonavir se ha asociado con informes de hepatitis clínica y descompensación hepática incluyendo algunos casos fatales. Se debe realizar una vigilancia mayor en pacientes con hepatitis crónica B o co-infección con hepatitis C, ya que estos pacientes tienen un aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

Resistencia/Resistencia Cruzada

El potencial para la resistencia cruzada del VIH entre los inhibidores de proteasa no se ha explorado completamente. Por lo tanto, se desconoce qué efecto tendrá la terapia con ritonavir sobre la actividad de inhibidores de proteasa administrados en forma concomitante o subsecuente. (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Pruebas de Laboratorio

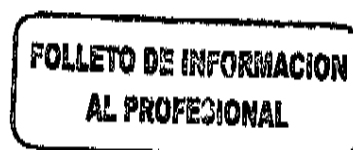
El ritonavir se ha asociado con alteraciones en los triglicéridos, colesterol, SGOT, SGPT, GGT, CPK y ácido úrico. Se deben realizar pruebas de laboratorio apropiadas previo al inicio de la terapia con ritonavir y a intervalos periódicos o si durante la terapia ocurren signos o síntomas clínicos.

Hemofilia

Existen informes de aumento del sangrado, incluyendo hematomas espontáneos de la piel y hemartrosis, en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes se dio el factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, el tratamiento con inhibidores de proteasa fue continuado o reintroducido. Se ha postulado una relación causal, aunque no se ha establecido un mecanismo de acción.

Prolongación del Intervalo PR

Se ha mostrado que ritonavir causa una pequeña prolongación asintomática del intervalo PR en algunos pacientes. Raros informes de bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías pre-existentes del sistema de conducción o en pacientes que reciben drogas conocidas que prolongan el intervalo PR (tales como verapamilo o atazanavir) se han informado en pacientes que reciben ritonavir. El ritonavir se debe usar con precaución en tales pacientes (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Redistribución de Grasa

En pacientes que reciben terapia antiretroviral se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), pérdida de grasa periférica, pérdida de grasa facial, aumento de las mamas y "apariciencia cushingoides". El mecanismo y consecuencias a largo plazo de estos eventos se desconocen actualmente. No se ha establecido una relación causal.

Trastornos de los Lípidos

El tratamiento con ritonavir solo o en combinación con saquinavir ha producido aumentos sustanciales en la concentración de triglicéridos y colesterol total. Se deben realizar pruebas de triglicéridos y colesterol previo al inicio de la terapia con ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos se deben manejar en forma clínicamente apropiada.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH tratados con terapia antiretroviral combinada, incluyendo Norvir, se ha informado síndrome de reconstitución inmune. Durante la fase inicial del tratamiento antiretroviral combinado cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, o tuberculosis), el cual puede necesitar mayor evaluación y tratamiento.

Pacientes Pediátricos

En pacientes infectados con VIH de 2 a 21 años, la actividad antiviral y el perfil de eventos adversos observados durante los estudios clínicos y a través de la experiencia post comercialización fueron similares a los de los pacientes adultos.

INTERACCIONES DE DROGA

Efectos Sobre Ritonavir

Con los agentes que aumentan la actividad del CYP3A (p.ej. fenobarbital, carbamazepina, dexametasona, fenitoína, rifampicina y rifabutina) se esperaría aumento del clearance de ritonavir produciendo disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

El uso de tabaco se asocia con un 18% de disminución en el ABC de ritonavir.

Efecto Sobre Drogas Co-administradas

Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo p450 (CYP) con el siguiente orden de posición: CYP3A4 > CYP2D6 > CYP2C9 > CYP2C19 >> CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1. Existe evidencia que el ritonavir puede inducir glucuronosil

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762**Reg. ISP N° F-18866/11**

transferasa, enzimas CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19; así, concentraciones plasmáticas disminuidas de la otra droga y pérdida de efectos terapéuticos durante la co-administración con ritonavir pueden significar la necesidad de alteración de la dosificación de estos agentes. Además de las drogas enumeradas en la sección **CONTRAINDICACIONES**, la Tabla 3 resume algunas drogas comúnmente prescritas categorizadas por la magnitud de interacción predecible que podría ocurrir si son co-administradas con ritonavir. Se recomienda un cuidadoso monitoreo de los efectos terapéuticos y adversos cuando estas drogas son administradas simultáneamente con ritonavir. La co-administración de ritonavir y drogas principalmente metabolizadas por CYP3A puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de la otra droga, la cual podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos cuando estas drogas se administran concomitantemente con ritonavir. Se puede requerir reducciones de las dosificaciones para aquellos agentes extensamente metabolizados por CYP3A. Se han informado eventos cardíacos y neurológicos cuando el ritonavir se ha co-administrado con disopiramida, mexiletina, nefazodona o fluoxetina. La posibilidad de interacción de droga no se puede excluir.

Alprazolam: La co-administración de alprazolam con ritonavir produjo una disminución estadísticamente significativa en los valores medios de C_{max} de alprazolam (16%) pero no en los valores medios de ABC (12%). De manera similar, un efecto estadísticamente significativo se observó en la curva del efecto de sedación pero no en la extensión de la sedación. El deterioro psicomotor leve se confundió por un efecto de aprendizaje. Estos resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos son inconsistentes cuando se considera el efecto farmacológico de alprazolam. Estos resultados no se consideraron como clínicamente significativos.

Amprenavir: Los reportes de la literatura han mostrado que las concentraciones del inhibidor de proteasa de VIH, amprenavir, se aumentan cuando se co-administra con ritonavir.

Bupropión: El bupropión se metaboliza principalmente por CYP2B6. Se espera que la administración concurrente de bupropión con dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropión.

Buspirona: Buspirona se metaboliza principalmente por CYP3A4. Se espera que la administración simultánea de buspirona con drogas que inhiben potentemente el CYP3A, tal como ritonavir, eleve substancialmente los niveles de buspirona. Cuando se co-administra con ritonavir, se recomienda el uso cauteloso de buspirona con una reducción de la dosis o una dosis baja.

Claritromicina: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada 8 hrs y claritromicina 500 mg cada 12 hrs produjo una marcada inhibición del metabolismo de claritromicina. El C_{max} de claritromicina aumentó en 31%, C_{min} aumentó en 182% y el ABC aumentó en 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observó una inhibición esencialmente completa de la formación de 14-[R]-hidroxi-claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica para claritromicina, no debe ser necesaria una reducción en la dosis en

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

pacientes con función renal normal. Sin embargo, para pacientes con insuficiencia renal, se deben considerar los siguientes ajustes de dosis: para pacientes con CLCR 30 a 60 mL/min se debe reducir la dosis de claritromicina en 50%. Para pacientes con CLCR <30 mL/min la dosis de claritromicina se debe disminuir en 75%. Las dosis de claritromicina mayores a 1 g/día no se deben co-administrar con ritonavir.

Delavirdina: Delavirdina es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP3A. En un estudio publicado, la administración simultánea de dosis clínicas de delavirdina 400 mg tres veces al día con ritonavir 600 mg dos veces al día (n=12 pacientes infectados con VIH) se informó un incremento del estado estable de ritonavir, Cmax y ABC en aproximadamente 50% y Cmin en alrededor de 75%. Basado en la comparación de datos históricos, la farmacocinética de la delavirdina no pareció ser afectada por el ritonavir. Cuando se utiliza en combinación con delavirdina, se debe considerar una reducción de la dosis de ritonavir.

Desipramina: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 500 mg cada 12 hrs y una dosis única de desipramina 100 mg produjo un 145% de aumento medio en el ABC de desipramina. Se debe considerar una reducción en la dosificación de desipramina en pacientes que toman la combinación.

Didanosina: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 600 mg cada 12 hrs y didanosina (ddl) 200 mg cada 12 hrs produjo una reducción del Cmax y ABC estado estable de ddl de 16% y 13%, respectivamente. En contraste, poco o ningún efecto se observó sobre la farmacocinética de ritonavir. No debe ser necesario una alteración de la dosis de ddl durante la terapia concomitante con ritonavir; sin embargo, se debe separar la dosificación de las dos drogas por 2,5 horas para evitar la incompatibilidad de formulación.

Digoxina: Un informe de la literatura ha mostrado que la co-administración de ritonavir (300 mg cada 12 horas) y digoxina produjo un significativo aumento de los niveles de digoxina. Se debe tener precaución cuando se co-administra ritonavir con digoxina, con un apropiado monitoreo de los niveles séricos de digoxina.

Disulfiram/Metronidazol: La solución de ritonavir y las cápsulas blandas de gelatina contienen etanol (43% y 12% respectivamente), por lo tanto, la administración concomitante de ritonavir y disulfiram o drogas con reacciones tipo disulfiram (p. ej. metronidazol) se debe evitar.

Efavirenz: En voluntarios sanos que recibían 500 mg de ritonavir dos veces al día con efavirenz 600 mg una vez al día, el estado estable ABC de efavirenz se aumentó en 21%. Se observó un aumento asociado en el ABC de ritonavir de 17%.

Propionato de Fluticasona: El uso concomitante de ritonavir y propionato de fluticasona puede aumentar las concentraciones de propionato de fluticasona. Use con precaución. Considere alternativas al propionato de fluticasona, particularmente para el uso a largo plazo (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762**Reg. ISP N° F-18866/11**

Ácido Fusídico: Se espera que la co-administración de inhibidores de proteasa, incluyendo ritonavir con ácido fusídico aumente el ácido fusídico, así como la concentración del inhibidor de proteasa en plasma.

Hypericum perforatum (Hierba de San Juan): Los pacientes con ritonavir no deben usar concomitantemente productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que se puede esperar una disminución en las concentraciones plasmáticas de ritonavir. Este efecto se puede deber a una inducción de CYP3A4 y puede producir pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia (ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Indinavir: El ritonavir inhibe el metabolismo mediado por CYP3A de indinavir. En sujetos sanos, 200 mg a 400 mg de ritonavir dos veces al día prescritos con una dosis única de 400 mg a 600 mg de indinavir aumentaron el ABC de indinavir en 185% a 475%, C_{max} 21% a 110% y C_{min} 11 a 33 veces, relativo a 400 mg a 600 mg de indinavir suministrado solo. La administración concomitante de 400 mg de ritonavir y 400 mg de indinavir dos veces al día con una comida produjeron un ABC de indinavir similar, un aumento de 4 veces en C_{min} y un 50 a 60% de disminución en C_{max} comparado con aquellos que resultaron de la administración de 800 mg de indinavir tres veces al día bajo condiciones de ayuno. La co-administración de ritonavir con indinavir resultó en un incremento de las concentraciones séricas de indinavir. Existen datos limitados de seguridad o eficacia disponibles sobre el uso de esta combinación en pacientes. El riesgo de nefrolitiasis puede aumentar cuando dosis de indinavir iguales o mayores de 800 mg dos veces al día se dan con ritonavir. Se debe garantizar adecuada hidratación y monitoreo de los pacientes.

Ketoconazol: La administración concomitante de ritonavir (500 mg cada 12 hrs) y ketoconazol (200 mg diarios) produjo un aumento del ABC₂₄ y C_{max} medio de ketoconazol en 244% y 55% respectivamente. La media de la vida media de ketoconazol aumentó de 2,7 a 13,2 hrs. La media de ABC₂₄ y C_{max} de ritonavir aumentó en 18 y 10% respectivamente. El ajuste de dosificación de ritonavir no es necesario; sin embargo, dosis de ketoconazol 200 mg/día o mayores se deben usar con precaución en combinación con ritonavir y se puede considerar una disminución en la dosificación de ketoconazol.

Metadona: Con la co-administración de ritonavir con metadona se espera una disminución de las concentraciones de metadona. Se puede considerar un aumento de la dosis de metadona.

Nelfinavir: Las interacciones entre ritonavir y nelfinavir probablemente impliquen tanto inhibición como inducción del citocromo P450. 400 mg de ritonavir simultáneo dos veces al día aumenta significativamente las concentraciones de M8 (el principal metabolito activo del nelfinavir), y produce un menor aumento en las concentraciones de nelfinavir. En un estudio en diez pacientes, nelfinavir 750 mg y ritonavir 400 mg dos veces al día produjeron un levemente mayor ABC de nelfinavir (160%), C_{max} (121%) y C_{min} (123%) que los datos históricos para nelfinavir 750 mg tres veces al día en monoterapia. El ABC de M8 se incrementó en 347%.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Anticonceptivos orales o de parche: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 500 mg cada 12 hrs y una combinación fija de anticonceptivo oral produjo reducciones del C_{max} medio y ABC medio del etinilestradiol en 32% y 40%, respectivamente. Se debe considerar aumento en las dosis de anticonceptivos orales o de parche que contengan etinilestradiol, o métodos alternativos de anticoncepción.

Rifabutin: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 500 mg cada 12 hrs y rifabutin produjo un aumento aproximado de 4 veces y 35 veces en el ABC de rifabutin y su metabolito activo 25-O-diacetil rifabutin, respectivamente. La significancia de esta interacción se ha confirmado en estudios clínicos.

Se recomienda la reducción de la dosis de rifabutin en al menos tres cuartos de la dosis normal de 300 mg/día (ej., 150 mg día por medio o tres veces por semana). Pueden ser necesarios mayores reducciones de dosis.

Saquinavir: Un estudio farmacocinético demostró que ritonavir inhibe extensamente el metabolismo de saquinavir produciendo grandes aumentos de las concentraciones plasmáticas de saquinavir. Después de aproximadamente cuatro semanas de un régimen de combinación de saquinavir cápsulas de gelatina dura (400 ó 600 mg dos veces al día) y ritonavir (400 ó 600 mg dos veces al día) en pacientes infectados VIH, los valores ABC de saquinavir fueron al menos 17 veces superiores que los valores históricos de ABC de los pacientes que recibieron saquinavir 600 mg tres veces al día sin ritonavir. Cuando se usó en terapia de combinación por hasta 24 semanas, las dosis superiores a 400 mg dos veces al día, de ya sea ritonavir o saquinavir se asociaron con un aumento en los eventos adversos. Las exposiciones plasmáticas alcanzadas con Invirase® (saquinavir mesilato cápsulas de gelatina dura) (400 mg dos veces al día) y ritonavir (400 mg dos veces al día) son similares a aquellas alcanzadas con Fortovase (saquinavir cápsulas de gelatina blanda) (400 mg dos veces al día) y ritonavir (400 mg dos veces al día).

Saquinavir y ritonavir no deben ser co-administrados con rifampicina debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (presentado como aumento en las transaminasas) si las tres drogas se administran juntas.

Agentes para la disfunción eréctil (inhibidores PDE5)

Sildenafil: Use sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con precaución en dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas con aumento del monitoreo de eventos adversos. Se espera que la co-administración de ritonavir con sildenafil aumente substancialmente las concentraciones de sildenafil (aumento de 11 veces en ABC) y puede producir un aumento en los eventos adversos asociados a sildenafil, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada.

El uso concomitante de sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762**Reg. ISP N° F-18866/11**

Tadalafil: Utilice tadalafil con precaución en dosis reducidas de no más de 10 mg cada 72 horas con aumento del monitoreo para eventos adversos.

Vardenafil: Utilice vardenafil con precaución en dosis reducidas de no más de 2.5 mg cada 72 horas con aumento del monitoreo para eventos adversos.

Sulfametoxazol/Trimetoprim: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 500 mg cada 12 hrs y sulfametoxazol/trimetoprim produjo un 20% de reducción del ABC de sulfametoxazol y un 20% de aumento del ABC de trimetoprim. No debe ser necesario alterar la dosis de sulfametoxazol/trimetoprim durante la terapia concomitante con ritonavir.

Teofilina: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 500 mg cada 12 hrs y teofilina produjo una disminución de 43% en el ABC de teofilina. Se puede requerir un aumento de la dosis de teofilina.

Trazodona: El uso concomitante de ritonavir y trazodona puede aumentar las concentraciones de trazodona. Se han observado eventos adversos como náuseas, vértigo, hipotensión y síncope. Si trazodona se utiliza con un inhibidor de CYP3A4 tal como ritonavir, la combinación se debe usar con precaución y se debe considerar una menor dosis de trazodona.

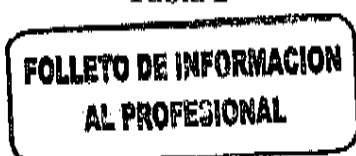
Vincristina, Vinblastina: Las concentraciones séricas se pueden aumentar cuando se co-administran con ritonavir produciendo un potencial de aumento para la incidencia de eventos adversos.

Voriconazol: Un estudio ha mostrado que la co-administración de ritonavir 400 mg cada 12 horas disminuyó el ABC estado estable de voriconazol en un promedio de 82%; por lo tanto, la co-administración de estas drogas está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).

Warfarina: En un estudio farmacocinético, de dosis múltiples de ritonavir (400 mg dos veces al día) afectó diferencialmente la farmacocinética de dosis única de los enantiómeros de warfarina. El ABC de S-warfarina no fue estadísticamente significativo, pero variablemente afectada por ritonavir. El ABC menos potente de R-warfarina se disminuyó en una media de 33% durante la co-administración con ritonavir. El efecto neto de la co-administración de ritonavir en el efecto anticoagulante de la warfarina es difícil de predecir basado en estos resultados farmacocinéticos. Se indica monitoreo inicial frecuente del INR durante la co-administración de ritonavir y warfarina.

Zidovudina: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 300 mg cada 6 hrs y zidovudina (AZT) 200 mg cada 8 hrs produjo una reducción del C_{max} y ABC de zidovudina en 27% y 25%, respectivamente. En contraste, poco o ningún efecto se observó sobre la farmacocinética de ritonavir. No debe ser necesario la alteración de la dosis de AZT durante la terapia concomitante con ritonavir.

Tabla 2



Efecto sobre el ABC y Cmax de la Co-administración de Ritonavir con Otras Drogas

Droga	Efecto sobre Ritonavir Dosis de Ritonavir	n	ABC%(95%CI)	Cmax %(95%CI)
Clarithromicina 500 mg c/12 h 4 días	200 mg c/8 h 4 días	22	↑ 12% (2,23%)	↑ 15% (2,28%)
Didanosina 200 mg c/12 h 4 días	600 mg c/12 h 4 días	12	↔	↔
Fluconazol 400 mg día 1200mg diario 4 días	200mg c/6 h 4 días	8	↑ 12% (5,20%)	↑ 15% (7,22%)
Fluoxetina 30 mg c/12 h 8 días	600mg una dosis	16	↑ 19% (7,34%)	↔
Rifampicina 600 mg o 300mg día 10 días	500 mg c/12 h 20 días	7.9*	↓ 35% (7,55%)	↓ 25% (-5,46%)
Zidovudina 200 mg c/8 h 4 días	300 mg c/6 h 4 días	10	↔	↔

↑ indica aumento

↓ indica disminución

↔ indica sin cambio

*Diseño grupo paralelo, las entradas son sujetos que recibieron regímenes de combinación y control, respectivamente

Tabla 3
Efectos Predecibles sobre las Drogas Co-administradas con Ritonavir
(Medicamentos Contraindicados están Listados en la Columna 1)

Categoría de Droga	Drogas Representativas por Predicción Teórica de la Interacción de la Categoría					
	Medicamento Contraindicado	Gran ¹ ↑ABC ²	Moderado ¹ ↑ABC ²	Moderado ¹ ↓ o ↓ ABC ²	Desconocido	Posible ↓ ABC ²
Analgésicos, narcóticos		Alfentanil Fentanil	Hidrocodona Oxicodona Propoxifeno Tramadol		Levometadil (LAAM)	Codcina Hidromorfina Meperidina* Metadona* Morfina
Analgésicos, no esteroideos				Diclofenaco Flurbiprofeno Ibuprofeno Indometacina Piroxicam	Nabumetona Sulindaco	Ketoprofeno Ketorolaco Naproxeno
Antiarrítmicos	Amiodarona Encainide Flecainide Propafenona Quinidina	Lidocaína	Disopirumida Mexiletina		Tocainida ¹¹	
Antiasmáticos						Teofilina*
Antibióticos, macrólidos		Eritromicina	Clarithromicina*			
Antibióticos, Esteroidales		Ac.fusídico				
Anticonvulsivantes		Carbamazepina	Clonazepam Etosuximida		Venoharbital	Divalproato Lamotrigina Fenitoína
Antidepresivos, tricíclicos			Amitriptilina Clomipramina		Doxepina ¹¹	

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762

Reg. ISP N° F-18866/11

			Desipramina* Imipramina Maprotilina Nortriptilina Trimipramina			
Antidepresivos, SSRIs y no tricíclicos		Nefazodona Sertralina	Fluoxetina Paroxetina Trazodona Venlafaxina		Fluvoxamina	Bupropión
Antidiarreicos						Difenoxilato Loperamida
Antieméticos, Procinéticos	Cisaprida		Dronabinol Ondansetron		Proclorperazina ¹¹ Prometazina ¹¹	Metoclopramida
Agentes Antifúngicas	Voriconazol	Itraconazol Ketoconazol* Miconazol				
Antihistamínicos	Astemizol Terfenadina	Loratadina				
Antihipertensivos	Alfuzosin			Losartan	Doxazosin ¹¹ Prazosin ¹¹ Terazosin ¹¹	
Antimicobacterianos		Rifabutin*			Etionamida	
Antiparasitarios		Quinina		Proguanil	Albendazol Cloroquina Metronidazol Primaquina Pirimetamina Trimetrexato	Atovaquona
Antipsicóticos	Bionanscrina					
Agentes anti- ulcerosos				Lansoprazol Omeprazol		
Beta- Bloqueadores			Metoprolol Penbutolol Pindolol Timolol	Propranolol	Betaxolol ¹¹	
Agonistas Beta 2 (larga acción)	Salmeterol					
Bloqueadores de los canales de calcio	Bepridil	Amlodipino Diltiazem Felodipino Isradipino Nicardipino Nifedipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino Verapamilo				
Agentes quimioterapéuticos, cáncer		Tamoxifeno	Etoposide Paclitaxel Vinblastina Vincristina	Ciclofosfamida ³ Ifosfamida ³	Daunorubicina ¹¹ Doxorubicina ¹¹	
Alcaloides del Ergot y derivados	Dihidroergotamina Ergonovina Ergotamina Metilergonovina	Bromocriptina			Metisergida ¹¹	

Agentes Hemorreológicos					Pentoxifilina	
Productos herbales	Hierba de San Juan					
Antivirales VIH		Atazanavir Darunavir (Fos)amprenavir Indinavir* Saquinavir* Tipranavir	Maraviroc		Nevirapina ¹¹	
Hipoglicemiantes				Glimepirida Glipizida Gliburida Tolbutamida		
Hipolipemiantes	Lovastatina Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina		Gemfibrozilo	Clofibrato
Inmunosupresores		Ciclosporina Everolimus Tacrolimus Sirolimus (Rapamicina)				
Neurolépticos	Pimozida		Clorpromazina Haloperidol Perfenazina Risperidona Tioridazina			Clozapina
Inhibidor PDE5	Sildenafil indicado para Hipertensión arterial pulmonar	Sildenafil indicado para disfunción eréctil Tadalafil Vardenafil				
Sedantes/Hipnóticos	Midazolam Triazolam	Buspirona	Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem			Lorazepam Oxazepam Propofol Temazepam
Esteroides		Dexametasona Fluticasona*	Prednisona			Etinilestradiol*
Estimulantes			Dexfenfluramina Metanfetamina		Metilfenidato	

1 grande = > 3x; moderado = 1.5-3x

2 ABC = Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, una medida de exposición de la droga.

3 Un incremento en el ABC de ciclofosfamida e ifosfamida, ambos activados por CYP, puede corresponder a un descenso en el ABC de los metabolitos activos y un posible descenso en la eficacia de estas drogas.

11 Un posible incremento en la concentración es más probable cuando se combina con ritonavir.

* Se han realizado estudios clínicos de interacción de droga.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo, Fertilidad y Reproducción

Ritonavir no produjo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas en los niveles de dosis oral hasta 125 mg/kg/día para los machos (una media de exposición plasmática de 61 mcg•h/mL), y 75 mg/kg/día para las hembras (91 mcg•h/mL). Dosis mayores no eran factibles debido a toxicidad hepática.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762

Medical Department
Reg. ISP N° F-18866/11

No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento con ritonavir ya sea en ratas o conejas. El desarrollo de toxicidad observada en ratas (resorciones tempranas, peso corporal fetal disminuido, retrasos en la osificación y variaciones del desarrollo) ocurrió en una dosis maternalmente tóxica de 75 mg/kg/día (media de exposición plasmática de 45 mcg·h/mL). También se observó un leve aumento en la incidencia de criptorquidismo en ratas dosificadas con 35 mg/kg/día (34 mcg·h/mL). La toxicidad de desarrollo expresada en las conejas (resorciones, disminución del tamaño de la camada y disminución de los pesos fetales) ocurrió en una dosis maternalmente tóxica de 110 mg/kg/ día.

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, esta droga se debe utilizar durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan claramente los potenciales riesgos.

Mujeres que amamantan

No se sabe si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, y dado que no se conocen los efectos de ritonavir en el desarrollo infantil, el ritonavir se debe utilizar en mujeres que amamantan sólo cuando los beneficios potenciales superan claramente los riesgos potenciales. Algunos expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas con VIH no deben amamantar a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

REACCIONES ADVERSAS

Adultos

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas, distintas de astenia, entre los pacientes que recibían ritonavir fueron trastornos gastrointestinales y neurológicos incluyendo náuseas, diarrea, vómitos, anorexia, dolor abdominal, trastorno del gusto, y parestesias circunmorales y periféricas.

Tabla 4		
Eventos Adversos Tratamiento Emergentes en $\geq 2\%$ de los Pacientes Adultos que Reciben Ritonavir y con Relación Posible, Probable o Desconocida a la Droga del Estudio en Estudios Combinados Fase II/III		
Evento Adverso	n	%
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	32	3.1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Anorexia	92	8.9
Hiperlipemia	47	4.5
Pérdida de peso	24	2.3
Trastornos psiquiátricos		

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ansiedad	28	2.7
Insomnio	44	4.3
Trastornos del sistema nervioso		
Parestesia Circumoral	275	26.6
Vértigo	96	9.3
Cefalea	160	15.5
Hiperestesia	53	5.1
Parestesia	63	6.1
Parestesia periférica	159	15.4
Somnolencia	53	5.1
Alteración del gusto	118	11.4
Trastornos respiratorios torácicos, mediastínicos		
Aumento de la tos	21	2
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	120	11.6
Diarrea	464	44.9
Boca Seca	30	2.9
Dispepsia	97	9.4
Eructos	23	2.2
Flatulencia	44	4.3
Irritación local de la garganta	69	6.7
Ulceras bucales	21	2.0
Náuseas	491	47.5
Vómitos	244	23.6
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Rash máculo papular	29	2.8
Prurito	39	3.8
Rash	78	7.6
Sudoración	35	3.4
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo		
Mialgia	29	2.8
Trastornos generales		
Astenia	230	22.3
Fiebre	50	4.8
Dolor	49	4.7
Investigaciones		
Pruebas hepáticas anormales	29	2.8
Trastornos vasculares		
Vasodilatación	91	8.8

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762

Medical Department

Reg. ISP N° F-18866/11

Los eventos adversos que ocurrieron en menos del 2% de pacientes adultos que recibían ritonavir en todos los estudios fase II/fase III y considerados al menos posiblemente relacionados o de relación desconocida al tratamiento y de al menos moderada intensidad son enumerados abajo por sistema corporal.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Anemia, equimosis, leucopenia, linfadenopatía, linfocitosis, y trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: Reacción alérgica.

Trastornos endocrinos: Diabetes mellitus.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Avitaminosis, caquexia, deshidratación, edema, glucosuria, gota, hipercolesterolemia, edema periférico, y redistribución /acumulación de la grasa del cuerpo (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Trastornos psiquiátricos: Agitación, confusión, depresión, labilidad emocional, euforia, alucinaciones, libido disminuida, nerviosismo, trastorno de la personalidad, y pensamiento anormal.

Trastornos del sistema nervioso: Sueños anormales, amnesia, afasia, ataxia, convulsión, convulsión grand mal, incoordinación, neuralgia, neuropatía, parálisis, parosmia, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, pérdida del gusto, temblor, y defecto del campo visual.

Trastornos visuales: Visión anormal, ambliopía/visión borrosa, blefaritis, diplopia, dolor de ojo, iritis, fotofobia, y uveítis.

Trastornos del oído y del laberinto: Dolor de oído, deterioro auditivo, aumento del cerumen, tinnitus, y vértigo.

Trastornos cardíacos: Palpitación y síncope.

Trastornos vasculares: Hemorragia, hipotensión, migraña, trastorno vascular periférico, hipotensión postural, y taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Asma, disnea, epistaxis, hipo, hipoventilación, neumonía intersticial, trastorno pulmonar, y rinitis.

Trastornos gastrointestinales: Abdomen aumentado, deposiciones anormales, diarrea sanguinolenta, queilitis, colitis, constipación, disfagia, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, ileítis, moniliasis oral, pancreatitis, absceso periodontal, trastorno rectal, tenesmo, y sed.

Trastornos hepatobiliares: Colangitis, hepatitis, hepatomegalia, y daño hepático.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762

Reg. ISP N° F-18866/11

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné, dermatitis de contacto, piel seca, eczema, edema facial, foliculitis, molusco contagioso, reacción de fotosensibilidad, psoriasis, seborrea, urticaria, y rash vesiculobuloso.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, artrosis, dolor de espalda, dolor facial, trastorno articular, calambres musculares, debilidad muscular, miositis, dolor de cuello, rigidez de cuello, y espasmos.

Trastornos renales y urinarios: Disuria, hematuria, cálculos renales, insuficiencia renal, dolor del riñón, nicturia, poliuria, pielonefritis, uretritis, frecuencia urinaria, y retención urinaria.

Trastornos del sistema reproductivo y mamario: Impotencia y trastorno peneano.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Marcha anormal, dolor de pecho, escalofríos, síndrome gripal, malestar, y dolor torácico subesternal.

Investigaciones: Electro-oculograma anormal, electroretinograma anormal, y nivel hormonal alterado.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: Lesión accidental, e hipotermia.

Experiencia Post-Comercialización

Trastornos del sistema nervioso: Han habido informes post-comercialización de convulsiones. La relación causa y efecto no se ha establecido.

Trastornos del metabolismo y nutricionales: Se ha reportado deshidratación, generalmente asociada a síntomas gastrointestinales, y a veces produce hipotensión, síncope, o insuficiencia renal. También se ha reportado síncope, hipotensión ortostática e insuficiencia renal sin deshidratación conocida.

Trastornos cardíacos: Se ha reportado infarto al miocardio.

Trastornos del sistema reproductivo y mamario: Se ha reportado menorragia.

DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Variable		n	%
QUIMICA			
Glucosa	(alta) > 250 mg/dL	6	1
Glucosa	(baja) < 40 mg/dL	1	<1
BUN	(alta) > 120 mg/dL	0	0
Creatinina	(alta) > 3,6 mg/dL	1	<1
Ácido úrico	(alto) > 12 mg/dL	20	2

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762

Reg. ISP N° F-18866/11

Sodio	(alto) > 157 mEq/L	2	<1
Sodio	(bajo) < 123 mEq/L	2	<1
Potasio	(alto) > 6 mEq/L	5	<1
Potasio	(bajo) < 3 mEq/L	15	2
Cloro	(alto) > 122 mEq/L	4	<1
Cloro	(bajo) < 84 mEq/L	1	<1
Calcio, total	(alto) > 12.6 mEq/L	1	<1
Calcio, total	(bajo) < 6.9 mEq/L	8	1
Fósforo inorgánico	(alto) > 7 mg/dL	1	<1
Fósforo inorgánico	(bajo) < 1.4 mg/dL	0	0
Magnesio	(alto) > 2.9 mEq/L	10	1
Magnesio	(bajo) < 1.0 mEq/L	5	<1
Albúmina	(alto) > 6.7 g/dL	0	0
Albúmina	(bajo) < 2 g/dL	2	<1
Bilirrubina total	(alto) > 3.6 mg/dL	11	1
Fosfatasa alcalina	(alto) > 550 IU/L	10	1
SGOT (AST)	(alto) > 180 IU/L	37	4
SGPT (ALT)	(alto) > 215 IU/L	53	6
LDH	(alto) > 1170 IU/L	5	<1
GGT	(alto) > 300 IU/L	102	12
Colesterol	(alto) > 5 x ULN ¹	0	0
Triglicéridos	(alto) > 1500 mg/dL	69	7
Amilasa	(alto) > 2 x ULN ¹	20	2
CPK	(alto) > 1000 IU/L	71	8
HEMATOLOGIA			
Hemoglobina	(alto) > 21 g/dL	0	0
Hemoglobina	(bajo) < 8 g/dL	23	3
Hematocrito	(bajo) < 30%	77	8
RGR	(bajo) < 3.0 x 10 ¹² /L	89	9.5
RGB	(alto) > 25 x 10 ⁹ /L	8	1
RGB	(bajo) < 2.5 x 10 ⁹ /L	146	16
Recuento de plaquetas	(bajo) < 20 x 10 ⁹ /L	4	<1
Neutrófilos	(alto) > 20 x 10 ⁹ /L	9	1
Neutrófilos	(bajo) < 0.5 x 10 ⁹ /L	25	3
Eosinófilos	(alto) > 1.0 x 10 ⁹ /L	15	2
Tiempo de protrombina	(alto) > 1.5 x ULN ¹	6	1
Tiempo de tromboplastina parcial activada	(alto) > 2.3 x ULN ¹	3	<1

¹ ULN = límite superior del rango normal

Pediatría

Eventos Adversos Tratamiento Emergentes

El perfil de eventos adversos observado durante los estudios clínicos en pacientes pediátricos fue similar al de los pacientes adultos.

Vómitos, diarrea, y rash/alergia en la piel fueron los únicos eventos adversos clínicos relacionados con la droga de intensidad moderada a severa observados en $\geq 2\%$ de los pacientes pediátricos reclutados en los estudios clínicos de ritonavir.

Anormalidades de laboratorio

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Las siguientes anormalidades de laboratorio Grado 3-4 ocurrieron en > 3% de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con ritonavir ya sea solo o en combinación con inhibidores de transcriptasa reversa: neutropenia (9%), hiperamilasemia (7%), trombocitopenia (5%), anemia (4%), y AST elevado (3%).

SOBREDOSIS

La experiencia humana con sobredosis aguda con ritonavir es limitada. Un paciente en estudios clínicos tomó ritonavir 1500 mg/día por dos días e informó parestesias que se resolvieron después que la dosis se disminuyó. Un caso post-comercialización de insuficiencia renal con eosinofilia se ha informado con sobredosis de ritonavir.

Ritonavir tiene un bajo orden de toxicidad aguda cuando se administra oralmente. La DLA (dosis letal aproximada) o LD₅₀ se encontró ser mayor de 2500 mg/kg tanto en ratones como en ratas. El nivel no efectivo fue 200 mg/kg en ratones y 250 mg/kg en ratas. Los signos clínicos observados durante los estudios de toxicidad en animales de laboratorio se describen en la sección DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLINICOS.

Manejo de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con ritonavir. El tratamiento de la sobredosis con ritonavir debe consistir en medidas de apoyo general incluyendo el monitoreo de signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se propone que el manejo de la sobredosis podría también conllevar un lavado gástrico y administración de carbón activado. Puesto que ritonavir se metaboliza extensamente por el hígado y se une altamente a la proteína, no es probable que la diálisis sea beneficiosa en el retiro significativo de la droga.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo acción

Ritonavir es un activo inhibidor peptidomimético oral de las aspartil proteasas VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH hace que la enzima sea incapaz de procesar el precursor de la poliproteína gag-pol que lleva a la producción de partículas VIH con morfología inmadura que no son capaces de iniciar nuevas secuencias de infección. El ritonavir tiene afinidad selectiva por la proteasa del VIH y tiene poca actividad inhibitoria contra las aspartil proteasas humanas.

Actividad antiviral in vitro

Los datos in vitro indican que ritonavir es activo contra todas las cepas probadas de VIH en una variedad de líneas celulares humanas primarias y transformadas. La concentración de la droga que inhibe el 50% y el 90% de la replicación viral in vitro es aproximadamente 0,02 µM y 0,11 µM, respectivamente. Potencias similares se encontraron con cepas de VIH tanto AZT-sensibles como AZT-resistentes. Estudios que midieron la toxicidad celular directa de ritonavir en varias líneas celulares mostraron que

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762**Reg. ISP N° F-18866/11**

no había ninguna toxicidad directa en concentraciones hasta 25 μM , con un resultado de índice terapéutico *in vitro* de al menos 1000.

Resistencia

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a Ritonavir. Los aislados resistentes mostraron susceptibilidad reducida a ritonavir y el análisis genotípico mostró que la resistencia era atribuible principalmente a la sustitución de aminoácidos específicos en la proteasa VIH-1 en los codones 84 (Ile a Val), 82 (Val a Fe), 71 (Ala a Val), y 46 (Met a Ile). Los cambios fenotípicos y genotípicos en los aislados de VIH de los pacientes seleccionados tratados con ritonavir fueron monitoreados en estudios fase I/II. El análisis seriado genotípico y fenotípico indicó que la susceptibilidad a ritonavir declinó en una forma ordenada y escalonada. Las mutaciones iniciales ocurrieron en la posición 82 (Val a Ala/Fe), 54 (Ile a Val), 71 (Ala a Val/Thr), y 36 (Ile a Leu), seguido por combinaciones de mutaciones en cinco posiciones de aminoácidos específicos adicionales. Las cepas virales aisladas *in vivo* sin un cambio en el codón 82 no tenían disminuida la susceptibilidad a ritonavir. La mutación 82 pareció ser necesaria pero no suficiente para conferir resistencia fenotípica. La resistencia fenotípica se definió como una disminución mayor que o igual a cinco veces la disminución de la sensibilidad viral *in vitro* desde el estado basal. La relevancia clínica de los cambios fenotípicos y genotípicos asociados a la terapia con ritonavir no se ha establecido.

Resistencia Cruzada a Otros Antiretrovirales

El potencial para resistencia cruzada de VIH no se ha explorado en forma completa entre los inhibidores de proteasa. Por lo tanto, se desconoce qué efecto tendrá la terapia con ritonavir sobre la actividad de inhibidores de proteasa administrados simultáneamente o subsecuentemente. Series de aislados de VIH obtenidos de seis pacientes durante la terapia con ritonavir, mostraron una disminución en la susceptibilidad de ritonavir *in vitro*, pero no demostraron una disminución concordante en la susceptibilidad a saquinavir *in vitro* cuando se comparó con aislados iguales del estado basal. Sin embargo, aislados de dos de estos pacientes demostraron disminución en la susceptibilidad a indinavir *in vitro* (8 veces). También se analizaron aislados de 5 pacientes para resistencia cruzada a amprenavir y nelfinavir; aislados de 2 pacientes tuvieron una disminución en la susceptibilidad a nelfinavir (12-14 veces) y ninguna a amprenavir. La resistencia cruzada entre ritonavir e inhibidores de transcriptasa reversa es improbable debido a los diferentes objetivos de las enzimas involucradas. Un aislado VIH resistente a ZDV analizado *in vitro* conservó su susceptibilidad completa a ritonavir.

Farmacocinética

En un estudio farmacocinético de dosis única, en sujetos varones en ayuno VIH positivo, se alcanzaron y mantuvieron altos niveles de droga por varias horas después de la administración oral de 100mg, 200mg, 400mg, 600mg, 800mg, o 1000 mg de ritonavir. El área bajo la curva (ABC) concentración-tiempo varió desde 3,92 a 123 mcg•h/mL, respectivamente y la concentración máxima (C_{max}) varió desde .416 a 12,7 mcg/mL. La farmacocinética de ritonavir fue dosis-dependiente; más que aumentos proporcionales en el ABC y C_{max} se informaron dosis crecientes. El tiempo a la concentración máxima

(T_{max}) permaneció constante en aproximadamente 3 horas con dosis creciente. El clearance renal promedió menos de 0,1 L/h y fue relativamente constante a través del rango de dosis. No existe formulación parenteral de ritonavir, por lo tanto, la biodisponibilidad absoluta no se ha determinado.

Después de una dosis única de 600 mg bajo condiciones de no ayuno, las formulaciones de cápsula de gelatina blanda 100 mg (n=57) y la solución oral (n=18) produjeron una media \pm SD ABCs de 121.7 ± 53.8 mcg•h/mL y 129.0 ± 39.3 mcg•h/mL, respectivamente. En relación a condiciones de ayuno, la extensión de absorción de ritonavir de la formulación cápsula de gelatina blanda fue 12% mayor cuando se administró con una comida. Cuando se dio la formulación líquida en condiciones de ayuno, las concentraciones peak de ritonavir aumentaron 28%, en relación con condiciones de no ayuno.

La farmacocinética de ritonavir durante regímenes de dosis múltiple se estudió en condiciones de no ayuno en voluntarios adultos VIH positivo. En dosis múltiple, la acumulación de ritonavir es levemente menor que lo pronosticado de una dosis única debido a un aumento relacionado con la dosis y el tiempo en el clearance aparente (Cl/F). Se observó que las concentraciones mínimas de ritonavir decrecen con el tiempo, posiblemente por inducción enzimática, pero parecieron estabilizarse hacia el final de 2 semanas. En estado estable con una dosis de 600 mg dos veces al día, se observaron valores de C_{max} y C_{min} de 11,2 y 3,7 mcg/mL, respectivamente. El $T_{1/2}$ de ritonavir fue aproximadamente de tres a cinco horas. El clearance aparente en estado estable en pacientes tratados con 600 mg dos veces al día ha promediado $8,8 \pm 3,2$ L/h.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en ABC o C_{max} entre hombres y mujeres. Los parámetros farmacocinéticos de ritonavir no se asociaron en forma estadísticamente significativa con peso corporal o masa corporal magra.

El volumen aparente de distribución (V_D/F) de ritonavir es aproximadamente $0,41 \pm 0,25$ L/kg después de una dosis única de 600 mg. La unión de ritonavir a la proteína plasmática humana se observó que era aproximadamente 98 a 99%. Ritonavir se une tanto a alfa 1-ácido glicoproteína (AAG) como a seroalbúmina humana (SAH) con afinidades comparables. La unión total a proteína plasmática es sobre el rango de concentración de 1 a 100mcg/mL.

Estudios de distribución en los tejidos con ritonavir marcado C_{14} en ratas, mostraron que el hígado, glándulas suprarrenales, páncreas, riñones y tiroides tienen las concentraciones más altas de droga. Las proporciones tejido/plasma de aproximadamente uno, medido en nódulos linfáticos de ratas, sugieren que ritonavir se distribuye en los tejidos linfáticos. Ritonavir penetra mínimamente en el cerebro.

Se observó que ritonavir se metaboliza extensamente por el sistema citocromo P450 hepático, principalmente por la isoenzima CYP3A y en una menor extensión por CYP2D6. Estudios en animales, así como experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que ritonavir principalmente sufrió metabolismo oxidativo. Cinco metabolitos de ritonavir se han identificado en el hombre. El metabolito de oxidación isopropiltiazol (M-2) es el principal metabolito y tiene actividad antiviral

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762**Reg. ISP N° F-18866/11**

similar a la de la droga madre. Sin embargo, el ABC del metabolito M-2 fue aproximadamente tres por ciento del ABC de la droga madre.

Estudios en humanos con ritonavir radiomarcado demostraron que la eliminación de ritonavir era principalmente vía sistema hepatobiliar; aproximadamente 86% del radiomarcado se recuperó en las deposiciones. En estos estudios, no se encontró que la eliminación renal sea la principal ruta de eliminación de ritonavir.

Efectos en el Electrocardiograma

El intervalo QTcF se evaluó en un estudio randomizado, placebo y activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día) controlado, cruzado en 45 adultos sanos, con 10 mediciones sobre 12 horas en el Día 3. La diferencia media máxima (95% límite superior de confianza) en QTcF de placebo fue 5.5 (7.6) mseg para ritonavir 400 mg dos veces al día. La exposición de ritonavir el Día 3 fue aproximadamente 1.5 veces mayor que la observada con la dosis de 600 mg dos veces al día en estado estable. Ningún sujeto presentó un aumento en el QTcF de ≥ 60 mseg desde el estado basal o un intervalo QTcF que exceda el umbral potencialmente clínicamente relevante de 500 mseg.

También se observó una prolongación modesta del intervalo PR en sujetos que recibían ritonavir en el mismo estudio en el Día 3. El intervalo PR máximo fue 252 mseg y no se observó bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Poblaciones especiales

Pacientes Pediátricos

La farmacocinética en estado estable se evaluó en 37 pacientes infectados con VIH de 2 a 14 años de edad que recibieron dosis que variaron desde 250 mg/m² dos veces al día a 400 mg/m² dos veces al día en el estudio 310 Pediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG). A través de los grupos de dosis, el clearance oral de ritonavir en estado estable fue aproximadamente 1.5 a 1.7 veces más rápido en los pacientes pediátricos que en los sujetos adultos. Las concentraciones de ritonavir obtenidas después de 350 a 400 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos fueron comparables con aquellas obtenidas en los adultos que recibieron 600 mg (aproximadamente 330 mg/m²) dos veces al día.

Insuficiencia Renal

Actualmente no hay datos específicos sobre esta población de pacientes. Sin embargo, dado que ritonavir se une fuertemente a las proteínas, es improbable que ritonavir se pueda remover significativamente por hemodiálisis o peritoneodiálisis.

Insuficiencia Hepática

En seis sujetos adultos infectados con VIH con insuficiencia hepática leve dosificados con ritonavir 400 mg dos veces al día, las exposiciones de ritonavir fueron similares a los sujetos controles dosificados con 500 mg dos veces al día. Los resultados indican que no

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de adecuados datos farmacocinéticos para pacientes con insuficiencia hepática moderada. La unión de ritonavir a las proteínas no fue afectada en forma estadísticamente significativa por alteración de la función hepática leve a moderada.

DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLINICA

Toxicidad Aguda, Subaguda y Crónica

Ritonavir tiene un bajo nivel de toxicidad aguda cuando se administra oralmente. La dosis letal media (DL₅₀) se encontró que era mayor a 2500 mg/kg tanto en ratones como en ratas. Los signos de toxicidad a dosis más altas en ambas especies incluyeron disminución de la actividad, ataxia, disnea y temblores. Los signos de toxicidad fueron generalmente aparentes por uno a tres días después de la dosis. No se observaron grandes cambios morfológicos entre las ratas autopsiadas después de un período de observación de dos semanas.

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales identificaron los principales órganos blanco como el hígado, retina, glándula tiroides y riñón. Los cambios hepáticos involucraron elementos hepatocelulares, biliares y fagocíticos y se acompañaron por incremento de las enzimas hepáticas. Se observó hipertrofia del epitelio pigmentario retinal (EPR) y degeneración retinal en estudios en roedores realizados con ritonavir; pero no así con perros. La evidencia ultraestructural sugiere que estos cambios retinales en roedores pueden ser secundarios a una fosfolipidosis. Sin embargo, tres estudios clínicos fase II no revelaron clara evidencia de que la droga indujera cambios retinales en humanos. Los cambios relacionados a la glándula tiroides incluyeron hipertrofia de las células foliculares, disminución de la tiroxina sérica (T4) y/o aumento de los niveles de TSH sérico. Todos los cambios tiroideos fueron reversibles luego de discontinuar la droga. La investigación clínica en humanos no reveló alteración clínicamente significativa en los análisis de función tiroidea. Los cambios renales que incluyeron degeneración tubular, inflamación crónica y proteinuria se observaron en ratas y se atribuyeron a enfermedades espontáneas específicas de la especie. Además, no se observaron alteraciones renales clínicamente significativas en estudios clínicos.

Carcinogénesis y Mutagénesis

El ritonavir no fue mutagénico o clastogénico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* incluyendo ensayo de mutación reversa de Ames usando *S. typhimurium* y *E. coli*, ensayo de linfoma de ratón, prueba de micronúcleo de ratón y ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos. Además, los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones indicaron que ritonavir no era un carcinógeno de acción directa en las dosis probadas. Una incidencia aumentada de adenomas hepatocelulares ocurrió en los ratones machos que recibieron alta dosis de 200 mg/kg/día. Tales respuestas al tumor en el hígado del ratón asociado con compuestos no-genotóxicos, se considera que tienen poca relevancia en la respuesta del hígado humano.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF225762**Reg. ISP N° F-18866/11****ALMACENAMIENTO*****Comprimidos recubiertos***

Los comprimidos recubiertos de ritonavir se deben almacenar a temperatura ambiente 20 a 25°C (68 a 77°F). No refrigerado.

Solución

La solución de ritonavir se debe almacenar a temperatura ambiente 20 a 25°C (68 a 77°F). No refrigerada. Agite bien antes de cada uso. Utilice el producto antes de la fecha de vencimiento.

Cápsulas de gelatina blandas

Las cápsulas de gelatina blandas de ritonavir se deben almacenar en el refrigerador de 2 a 8°C (36 a 46°F) hasta que se dispensen. No se requiere refrigeración por parte del paciente si se utiliza dentro de 30 días y se almacena a menos de 25°C (77°F). Evite la exposición excesiva al calor y a la congelación.

PRESENTACION***Comprimidos recubiertos***

Ritonavir comprimidos recubiertos son comprimidos ovales recubiertos blancos que 100 mg de ritonavir.

Solución

Ritonavir solución se expende en botellas multidosis color ámbar que contienen 600 mg de ritonavir por 7.5 mL (80 mg/mL). Una taza dosificadora contiene graduaciones que proporcionan 3.75 mL (dosis 300 mg), 5 mL (dosis 400 mg), 6.25 mL (dosis 500 mg) y 7.5 mL (dosis 600 mg). Ritonavir solución se expende en tamaño de 240 mL (N° lista 940).

Cápsulas de Gelatina Blandas

Ritonavir cápsulas de gelatina blandas 100 mg (N° lista 6633) son cápsulas blancas que están disponibles en frascos que contienen 84 o 120 cápsulas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**