

ritonavir
Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

100 mg

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ritonavir

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO:

Embalagens contendo 01 frasco com 30 comprimidos revestidos de 100mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE*)

(*para crianças capazes de deglutir comprimidos)

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

ritonavir..... 100 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido

Excipientes: copovidona, dióxido de silício, laurato de sorbitana, fosfato de cálcio dibásico, estearil fumarato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O ritonavir é destinado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, ao tratamento de pacientes adultos e pediátricos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), quando uma terapia antirretroviral for indicada com base em evidência clínica ou imunológica de progressão da doença. O ritonavir não cura a infecção por HIV e os pacientes podem adquirir outras doenças associadas à infecção por HIV, incluindo infecções oportunistas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O ritonavir é um inibidor da protease do HIV, apresentando atividade contra o HIV.

O ritonavir é um medicamento de uso contínuo e o início da ação depende de cada paciente. Sua ação e eficácia são mantidas durante os intervalos de doses. Seu médico lhe dará a orientação necessária.

Como é um medicamento de uso contínuo destinado ao tratamento de pacientes infectados pelo HIV, a duração do tratamento depende de orientação médica.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser tomado por pacientes que tiveram reações alérgicas graves ao ritonavir ou a quaisquer componentes da fórmula.

Quando ritonavir for coadministrado com outro inibidor de protease, o médico deve verificar as informações completas de prescrição destes inibidores de protease inclusive suas contraindicações.

O uso de ritonavir é contraindicado em combinação com as seguintes substâncias: antagonistas alfa-1-adrenoreceptores (cloridrato de alfuzosina), antianginal (ranolazina), antiarrítmicos (amiodarona, bepridila, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina e encainida), antibióticos (ácido fusídico), agentes anticancerígenos (neratinibe), antifúngicos (voriconazol), agentes antigotosos (colchicina), anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), antipsicóticos (blonanserina, lurasidona e pimozida), derivados de ergot (di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), agentes de motilidade gastrointestinal (cisaprida), produtos fitoterápicos (erva-de-São-João *Hypericum perforatum*), agentes modificadores de lipídios, como inibidores da HMG-CoA redutase (lovastatina, sinvastatina), inibidores de proteína de transferência de triglicerídeos microsossomais – MTTP (lomitapida), agonistas beta-adrenérgicos de ação prolongada (salmeterol), inibidores da PDE5 (sildenafil - apenas quando utilizada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar), sedativos/hipnóticos (midazolam, triazolam).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções:

Quando ritonavir for coadministrado com outro inibidor de protease, o médico deve verificar as informações completas de prescrição destes inibidores de protease inclusive suas advertências e precauções.

Reações alérgicas: foram relatadas reações alérgicas, incluindo urticária (alergia de pele), erupções de pele, broncoespasmos (estreitamento das vias aéreas), angioedema (inchaço dos lábios e pálpebras) e, raramente, anafilaxia (alergia grave) e Síndrome de Stevens-Johnson.

Reações hepáticas (do fígado): o ritonavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar ritonavir a pacientes com insuficiência do fígado moderada a grave.

Elevações de transaminases hepáticas (enzimas do fígado), excedendo cinco vezes o limite superior de normalidade, hepatite clínica e icterícia (coloração amarela na pele) ocorreram em pacientes recebendo ritonavir isoladamente ou em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. Pode haver um risco aumentado de elevação de transaminases em pacientes com hepatite B ou C subjacente. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar ritonavir a pacientes com doença do fígado preexistente, alterações em enzimas hepáticas ou hepatite.

Houve relatos de disfunção do fígado, incluindo alguns óbitos. Esses casos geralmente ocorreram em pacientes tomando múltiplos medicamentos em combinação e/ou com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) avançada. Uma relação causa/efeito definitiva não foi estabelecida.

Pancreatite: pancreatite (inflamação do pâncreas) foi observada em pacientes em uso de ritonavir, incluindo aqueles que desenvolveram aumento dos triglicérides (hipertrigliceridemia). Alguns casos fatais foram relatados. Pacientes com doença avançada pelo HIV podem apresentar risco aumentado de elevação de triglicérides e pancreatite. Pancreatite (inflamação do pâncreas) deve ser considerada pelo médico se ocorrerem sinais clínicos (náusea, vômitos, dor abdominal) ou alterações laboratoriais (como valores aumentados de lipase ou amilase) sugestivos de pancreatite. Pacientes que apresentem estes sinais ou sintomas devem entrar em contato com seu médico imediatamente.

Diabetes mellitus/Hiperglicemia (alta taxa de açúcar no sangue): foram relatados novo aparecimento de *Diabetes mellitus*, exacerbação de *Diabetes mellitus* preexistente e hiperglicemia (alta taxa de açúcar no sangue) em pacientes infectados por HIV que receberam tratamento com inibidores da protease. Alguns pacientes necessitaram iniciar ou ajustar as doses de insulina ou hipoglicemiantes orais para o tratamento destes eventos. Em alguns casos ocorreu cetoacidose diabética (disfunção metabólica grave causada pela deficiência relativa ou absoluta de insulina). Nos pacientes que descontinuaram o tratamento com inibidores da protease, a hiperglicemia persistiu em alguns casos. Como estes eventos foram relatados espontaneamente durante a prática clínica, não se pôde estimar a sua frequência, e uma relação causal entre o tratamento com inibidores da protease e estes eventos não foi estabelecida. Deve-se considerar a monitoração da glicemia.

Interações medicamentosas:

Agentes antigotosos: interações medicamentosas de risco à vida e fatais foram reportadas em pacientes tratados com colchicina e inibidores fortes de CYP3A como o ritonavir (vide “3. Quando não devo usar este medicamento?”).

Antipsicóticos: deve-se ter cautela no uso concomitante de ritonavir e quetiapina. Devido à inibição da enzima CYP3A por ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina, podendo levar a efeitos tóxicos relacionados a este antipsicótico.

Corticosteroides: o uso concomitante de ritonavir e fluticasona (inalatória, injetável ou intranasal), budesonida, triancinolona, ou outro glicocorticoide que é metabolizado pela enzima CYP3A4 não é recomendado a menos que, na avaliação médica, os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticosteroides, incluindo Síndrome de Cushing (aumento de cortisol no sangue) e supressão adrenal (diminuição da atividade da glândula adrenal). O uso combinado de ritonavir e propionato de fluticasona pode aumentar significativamente a concentração de propionato de fluticasona no plasma e reduzir a concentração de cortisol. Síndrome de Cushing e supressão adrenal foram relatados quando ritonavir foi administrado combinado a propionato de fluticasona, budesonida, ou triancinolona injetável.

Agentes da disfunção erétil (Inibidores da PDE5): a coadministração de ritonavir e avanafil não é recomendada. Atenção especial deve ser dada quando sildenafil, tadalafila ou vardenafila forem prescritas para o tratamento da disfunção erétil em pacientes que estejam recebendo ritonavir. Presume-se que a administração concomitante de ritonavir e de tais drogas aumente substancialmente suas concentrações e possa resultar num aumento dos eventos adversos, como

hipotensão (pressão baixa) e ereção prolongada. O uso concomitante de ritonavir e sildenafila é contraindicado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (pressão alta no pulmão).

Produtos fitoterápicos: pacientes utilizando ritonavir não devem usar produtos contendo erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*), pois a administração em conjunto pode reduzir as concentrações de ritonavir. Isto pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.

Inibidores da HMG-CoA redutase: os inibidores da HMG-CoA redutase, medicamentos que atuam na redução do colesterol, tais como sinvastatina e lovastatina, podem apresentar um aumento acentuado de suas concentrações no sangue quando administrados juntamente ao ritonavir. Considerando que as concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia (alterações nos músculos), incluindo a rabdomiólise (destruição muscular), a combinação desses medicamentos com ritonavir é contraindicada. Quando a administração em conjunto com atorvastatina estiver indicada, deve-se utilizar a menor dose possível. Mesmo considerando que a eliminação de rosuvastatina não é dependente do CYP3A, uma elevação da exposição de rosuvastatina foi relatada com o uso concomitante com ritonavir. As interações com pravastatina e fluvastatina não são esperadas. Se houver indicação de tratamento combinado de ritonavir com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se utilizar pravastatina ou fluvastatina.

Antagonistas alfa1-adrenoreceptores: um aumento significativo de alfuzosina ocorreu quando da administração conjunta de ritonavir (600 mg duas vezes ao dia). Portanto, alfuzosina não deve ser administrado com ritonavir.

Antimicobacterianos: ritonavir e saquinavir, não devem ser administrados conjuntamente a rifampicina, devido ao risco de hepatotoxicidade (toxicidade do fígado) grave (aumento das enzimas transaminases).

A coadministração de bedaquilina e ritonavir pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas à bedaquilina. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com ritonavir, ou seja, somente quando, na opinião do médico, o benefício da coadministração for superior ao risco.

A coadministração de delamanida com um potente inibidor da CYP3A (ritonavir) pode aumentar ligeiramente a exposição ao metabólito delamanida, que tem sido associada com o prolongamento do intervalo QTc. Portanto, se a coadministração de delamanida com ritonavir é considerada necessária, recomenda-se a monitorização frequente por eletrocardiograma (ECG) durante todo o período de tratamento com delamanida.

Inibidor de protease: tipranavir coadministrado com ritonavir foi associado com relatos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo algumas fatalidades. É necessária vigilância extra em pacientes com hepatite B crônica ou coinfeção por hepatite C, já que esses pacientes tem um risco aumentado de hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).

Resistência/Resistência cruzada: não se sabe qual será o efeito do tratamento com ritonavir sobre a atividade dos medicamentos inibidores de protease administrados conjuntamente ou logo após o ritonavir.

Hemofilia (distúrbio hereditário originado de um defeito da coagulação sanguínea, que provoca sangramento): foi relatado sangramento aumentado, incluindo hematomas espontâneos de pele e hemartrose (derrame de sangue numa articulação), em pacientes com hemofilia tipo A e B, tratados com inibidores de protease.

Exames laboratoriais: ritonavir foi associado a alterações de triglicérides, colesterol, transaminases (AST e ALT), GGT, CPK e ácido úrico. Recomenda-se realizar testes laboratoriais adequados antes do início do tratamento com ritonavir e periodicamente durante o tratamento, ou na presença de sinais clínicos.

Efeitos no eletrocardiograma: ritonavir mostrou causar discreta alteração no eletrocardiograma em alguns pacientes. O ritonavir deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e alterações do ritmo cardíaco.

Alterações lipídicas: o tratamento com ritonavir isoladamente ou em combinação com saquinavir resultou em aumentos substanciais na concentração de triglicérides e colesterol. Dosagens de triglicérides e colesterol devem ser solicitadas pelo seu médico antes do início e a intervalos periódicos durante o tratamento com ritonavir. Alterações lipídicas devem ser controladas de forma clinicamente apropriada.

Síndrome da Reconstituição Imunológica: tal síndrome foi relatada em pacientes infectados por HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo ritonavir. Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, quando o sistema imunológico reage, pacientes podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções assintomáticas ou a infecções oportunistas latentes (como infecção causada por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci*, ou tuberculose), que podem necessitar de avaliação e tratamentos adicionais.

Alterações autoimunes [como Doença de Graves (doença que afeta o funcionamento da tireoide), polimiosite (doença inflamatória que afeta os músculos) e Síndrome de Guillain-Barré (doença aguda associada à fraqueza muscular e paralisia)] também foram reportadas durante a fase de reconstituição imunológica, no entanto, o tempo de início é muito variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Uso em idosos: não há recomendações específicas para o uso de ritonavir em idosos.

Uso pediátrico: em pacientes com idade entre 01 mês e 21 anos, infectados por HIV, a atividade antiviral e o perfil de eventos adversos observados foram similares aos de pacientes adultos. Este medicamento não foi estudado em crianças menores de 01 mês de idade.

Uso na gravidez e lactação: ritonavir não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, uma vez que ritonavir está presente no leite humano. Não se recomenda, portanto, que mulheres que estejam em uso de ritonavir amamentem seus filhos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas:

Quando ritonavir for coadministrado com outro inibidor de protease, o médico deve verificar as informações completas de prescrição destes inibidores de protease, inclusive suas interações medicamentosas.

Estes exemplos são um guia e não são considerados uma lista abrangente de todos os possíveis medicamentos que podem interagir com ritonavir. O seu médico deve consultar referências apropriadas para informações abrangentes.

O ritonavir não deve ser utilizado com certos tipos de medicamentos, pois podem ocorrer potenciais eventos adversos sérios ou diminuição da atividade de quaisquer dos medicamentos utilizados.

O fumo está associado a uma redução da concentração de ritonavir no sangue, podendo haver diminuição da ação do medicamento.

O monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos pelo médico é recomendado quando as substâncias a seguir forem administradas concomitantemente ao ritonavir. A redução de dose pode ser necessária em alguns casos.

Interações com importantes considerações

bedaquilina: a administração de bedaquilina com ritonavir pode aumentar a concentração de bedaquilina no sangue. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com ritonavir, ou seja, somente quando, na opinião do médico, o benefício da coadministração for superior ao risco.

corticosteroides: o uso combinado de ritonavir e fluticasona ou outro glicocorticoide metabolizado pela CYP3A4, não é recomendado a menos que, na opinião do médico, os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticoides, incluindo Síndrome de Cushing (aumento de cortisol no sangue) e supressão adrenal (diminuição da atividade da glândula adrenal). Considerar drogas alternativas ao propionato de fluticasona, budesonida e triancinolona injetável, particularmente quando o uso for prolongado.

erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*): pacientes utilizando ritonavir não devem usar produtos contendo erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*), pois a administração concomitante pode reduzir as concentrações plasmáticas de ritonavir, que pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.

saquinavir/ritonavir + rifampicina: saquinavir e ritonavir não devem ser administrados com rifampicina devido ao risco de hepatotoxicidade grave (toxicidade do fígado), apresentado como aumento das enzimas do fígado, se os três medicamentos forem administrados concomitantemente.

simeprevir: um estudo demonstrou que a administração concomitante de simeprevir e ritonavir resultou em um aumento na concentração de simeprevir. Não é recomendada a coadministração de ritonavir e simeprevir.

sildenafil: o uso conjunto de sildenafil e ritonavir é contraindicado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

voriconazol: a administração de voriconazol juntamente a ritonavir é contraindicada.

lomitapida: a exposição da lomitapida é aumentada em uso com fortes inibidores da CYP3A4. O uso concomitante de inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 com lomitapida é contraindicado

Interações com recomendações de alteração de dose e monitoramento

Eventos cardíacos e neurológicos foram reportados quando ritonavir foi coadministrado com disopiramida, mexiletina, nefazodona ou fluoxetina. A possibilidade de interação medicamentosa não deve ser excluída.

bosentana: a coadministração de bosentana e ritonavir pode aumentar a concentração de bosentana no sangue. Consulte as informações da bula de bosentana.

buspirona: quando coadministrada com ritonavir, é recomendado que se use com cautela uma dose baixa ou que se faça uma redução da dosagem.

claritromicina: não é necessária uma redução na dosagem em pacientes com função renal normal. Entretanto, para pacientes com função renal comprometida, seu médico deverá ajustar a dose de acordo com a depuração de creatinina. Doses de claritromicina superiores a 1 g diário não devem ser administradas com ritonavir.

colchicina: é esperado um aumento das concentrações de colchicina quando coadministrado com ritonavir. Interações medicamentosas de risco à vida e fatais foram relatadas em pacientes tratados com colchicina e ritonavir (vide “3. Quando não devo usar este medicamento?” e “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”). Consulte as informações de prescrição de colchicina.

delamanida: não há estudo disponível de interação somente com ritonavir. Em um estudo de interação medicamentosa com voluntários saudáveis administraram-se delamanida 100 mg duas vezes ao dia e lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia por 14 dias. As exposições de delamanida e um metabolito delamanida, DM-6705, aumentaram ligeiramente.

Caso a coadministração de delamanida com ritonavir for considerada necessária, devido ao risco de prolongamento do QTc associado ao DM-6705, recomenda-se o monitoramento frequente por ECG durante todo o período de tratamento com delamanida.

delavirdina: com base na comparação de dados históricos, a farmacocinética de delavirdina não parece ser afetada pelo ritonavir. Quando usado juntamente com delavirdina, pode-se considerar a redução na dose de ritonavir.

desipramina: redução na dosagem de desipramina deve ser considerada em pacientes recebendo esta combinação.

didanosina (ddI): não é necessário ajuste de dosagem de ddI, contudo, os dois medicamentos devem ser administrados separadamente, com 2,5 horas de intervalo, para evitar incompatibilidade das formulações.

digoxina: atenção especial deve ser dada quando digoxina e ritonavir forem administrados conjuntamente, com monitoramento apropriado dos níveis de digoxina no sangue.

elagolix: a coadministração de elagolix com ritonavir poderia aumentar a exposição do elagolix. Eventos adversos graves conhecidos para elagolix incluem ideação suicida e elevações na transaminase hepática. Adicionalmente, elagolix é um indutor fraco/moderado da CYP3A, o que pode diminuir a exposição do ritonavir. Consulte a bula de elagolix para informações sobre a posologia com fortes inibidores da CYP-3A4.

fentanila: a coadministração com ritonavir resulta em aumento das concentrações plasmáticas de fentanila. É recomendada monitoração cuidadosa da terapêutica e dos eventos adversos (incluindo depressão respiratória) quando fentanila é coadministrada com ritonavir.

glecaprevir/pibrentasvir: A administração concomitante com ritonavir não é recomendada devido a um aumento do risco de elevações da ALT (enzima do fígado) associadas a uma exposição aumentada ao glecaprevir (GLE).

indinavir: o ritonavir inibe o metabolismo do indinavir. A coadministração do ritonavir e indinavir resultará em aumento das concentrações do indinavir. O risco de nefrolitíase (cálculos nos rins) pode estar aumentado quando doses de indinavir \geq 800 mg duas vezes ao dia são administradas concomitantemente com ritonavir. Nestas condições, recomenda-se adequada hidratação e monitoração dos pacientes.

cetoconazol: não há necessidade de ajuste de dosagem do ritonavir; entretanto, doses de cetoconazol de 200 mg/dia ou mais em combinação com ritonavir devem ser usadas com cautela e uma redução de dosagem pode ser considerada.

maraviroque: a administração concomitante de maraviroque e ritonavir aumenta os níveis plasmáticos de maraviroque. A dose de maraviroque deve ser reduzida durante a coadministração com ritonavir. Para mais detalhes consulte as informações completa na bula de maraviroque.

metadona: a administração concomitante de ritonavir com metadona resultou em diminuição das concentrações de metadona. Um aumento na dosagem de metadona pode ser considerado.

contraceptivos orais e adesivos: pacientes que utilizam anticoncepcionais orais e adesivos devem tomar medidas adicionais para evitar gravidez durante o uso de ritonavir. O aumento da dosagem de contraceptivos orais e adesivos contendo etinilestradiol ou substituição por métodos alternativos de contracepção deve ser considerado.

quetiapina: devido a inibição da enzima CYP3A por ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina. Para instruções de dose de quetiapina, consultar suas informações de prescrição.

rifabutina: uma redução na dosagem de rifabutina de pelo menos três-quartos (3/4) da dose usual de 300 mg/dia é recomendada (ex. 150 mg em dias alternados ou três vezes por semana). Uma redução adicional na dosagem também pode ser necessária.

rivaroxabana: a coadministração de ritonavir e rivaroxabana resultou em um aumento da exposição de rivaroxabana podendo aumentar o risco de sangramentos.

avanafil: um estudo demonstrou que a administração concomitante de avanafil e ritonavir resultou em um aumento na concentração de avanafil. A coadministração de ritonavir com avanafil não é recomendada.

sildenafil: para o tratamento da disfunção erétil, usar a sildenafil com atenção, em doses reduzidas de 25 mg a cada 48 horas, com monitoramento dos efeitos adversos. Espera-se que a coadministração de ritonavir e sildenafil aumente substancialmente as concentrações de sildenafil e possa resultar em aumento dos eventos adversos associados à sildenafil, incluindo hipotensão (pressão baixa), síncope (perda súbita e transitória da consciência), alterações visuais e ereção prolongada.

O uso concomitante de sildenafil com ritonavir é contraindicado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (pressão alta no pulmão).

tadalafila: usar tadalafila, para o tratamento de disfunção erétil, com atenção, em doses reduzidas de, no máximo, 10 mg a cada 72 horas, com monitoramento dos efeitos adversos. O médico deve consultar as informações da bula de tadalafila quando esta for coadministrada com ritonavir em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

teofilina: um estudo demonstrou que a administração concomitante de ritonavir e teofilina resultou em diminuição da concentração de teofilina. Aumento da dosagem de teofilina pode ser necessário.

trazodona: o uso combinado de ritonavir e trazodona pode aumentar a concentração de trazodona. Efeitos adversos como náuseas, vertigens, hipotensão e síncope foram observados. A combinação deve ser usada com atenção e uma dose menor de trazodona pode ser considerada.

vardenafila: usar vardenafila com atenção, em doses reduzidas de, no máximo, 2,5 mg a cada 72 horas, com monitoramento dos efeitos adversos.

varfarina: a gama de efeitos da coadministração do ritonavir sobre a ação anticoagulante da varfarina é difícil de ser prevista com base em resultados de estudos. Recomenda-se controle inicial frequente da Razão Normalizada Internacional (INR) durante a coadministração de ritonavir e varfarina.

agentes anticancerígenos (abemaciclibe, apalutamida, dasatinibe, encorafenibe, ibrutinibe, ivosidenibe, neratinibe, nilotinibe, venetoclax, vincristina, vimblastina): as concentrações séricas podem aumentar quando houver administração com ritonavir, resultando em um possível aumento na incidência de eventos adversos, dentre alguns que podem ser graves. A coadministração de venetoclax ou ibrutinibe e ritonavir poderia aumentar potencialmente a exposição à venetoclax ou ibrutinibe, resultando em um sério risco de Síndrome da Lise Tumoral. A coadministração de encorafenibe ou ivosidenibe com ritonavir poderia aumentar a exposição de encorafenibe ou ivosidenibe, aumentando potencialmente o risco de eventos adversos graves, como o prolongamento do intervalo QT. O uso concomitante de ritonavir com apalutamida é contraindicado (veja “4. CONTRAINDICAÇÕES”)

Outras interações medicamentosas:

alprazolam: foi observado um efeito na curva do efeito sedativo, mas não na extensão da sedação. Discreta depressão psicomotora foi confundida com um efeito de aprendizado. Estes resultados são inconsistentes com o efeito farmacológico do alprazolam. Estes resultados não foram considerados clinicamente significantes.

amprenavir: as concentrações do inibidor de protease do HIV amprenavir são aumentadas quando administrado com ritonavir.

bupropiona: é esperado que a administração concomitante de bupropiona com doses repetidas de ritonavir reduza os níveis de bupropiona.

efavirenz: o uso de ritonavir em combinação a efavirenz leva ao aumento de ambas as substâncias no sangue.

ácido fusídico: presume-se que a administração combinada de inibidores de proteases, incluindo ritonavir, e ácido fusídico resulte em aumento das concentrações tanto de ácido fusídico como do inibidor de protease no plasma.

inibidores de quinase: a coadministração de fostamatinibe com ritonavir poderia aumentar a exposição do fostamatinibe, resultando em eventos adversos relacionados a dose, como hepatotoxicidade e neutropenia.

nelfinavir: a administração concomitante de 400 mg de ritonavir duas vezes ao dia aumenta significativamente as concentrações do M8 (o principal metabólito do nelfinavir) e resulta em pequenos aumentos nas concentrações do nelfinavir.

raltegravir: um estudo demonstrou que a coadministração de 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia e 400 mg de raltegravir uma vez ao dia resultou em redução mínima da quantidade de raltegravir no sangue.

saquinavir: o ritonavir inibe extensamente o metabolismo do saquinavir resultando em concentrações do saquinavir muito aumentadas. Quando usados em terapia combinada por até 24 semanas, doses maiores que 400 mg duas vezes ao dia tanto de saquinavir quanto de ritonavir foram associadas com um aumento de eventos adversos.

sulfametoxazol/trimetoprima: a administração concomitante de ritonavir e sulfametoxazol/trimetoprima resultou em um decréscimo nas concentrações de sulfametoxazol e aumento nas concentrações de trimetoprima. Pode não ser necessário ajuste de dosagem.

zidovudina (AZT): a administração combinada de ritonavir e zidovudina resultou em uma diminuição da concentração sanguínea da zidovudina. Por outro lado, foi observado pouco ou nenhum efeito na farmacocinética do ritonavir. Pode não ser necessário ajuste de dosagem de zidovudina durante terapia concomitante com ritonavir.

Interações com alimentos:

O ritonavir comprimido revestido deve ser administrado por via oral, com alimentos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Atenção - O Uso Incorreto Causa Resistência do Vírus da AIDS e Falha no Tratamento

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

É importante manter o ritonavir no frasco de origem. Não transferir para outra embalagem. Manter o frasco bem fechado.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Respeitada sua posologia, após aberto o produto é estável durante toda sua utilização (30 dias).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

O ritonavir comprimido revestido apresenta-se na forma de comprimido oblongo, biconvexo de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os médicos devem consultar as informações completas de prescrição e estudos clínicos sobre inibidores da protease, para verificar se estes são coadministrados com doses reduzidas de ritonavir.

O ritonavir comprimido revestido deve ser administrado por via oral e com alimentos.

Os comprimidos de ritonavir devem ser engolidos inteiros sem mastigar, não devem ser cortados ou triturados.

A duração do tratamento depende de orientação médica, a partir da avaliação clínica e laboratorial de cada paciente.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de ritonavir comprimido revestido é de 600 mg (6 comprimidos) duas vezes por dia.

Habitualmente, inicia-se o tratamento com doses menores, com aumentos gradativos, até que se chegue à dose completa. Seu médico lhe dará a orientação necessária para o seu caso.

O ritonavir deve ser iniciado com doses de, no mínimo, 300 mg (3 comprimidos) duas vezes ao dia durante o período de três dias, com aumentos de 100 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, até atingir a dose máxima de 600 mg (6 comprimidos) duas vezes ao dia em um período não superior a 14 dias.

Os eventos adversos frequentemente observados no início do tratamento, como distúrbios gastrointestinais leves a moderados e parestesia, podem diminuir com a continuidade do tratamento.

Os pacientes não devem ser mantidos com dose de 300 mg (3 comprimidos) duas vezes ao dia por mais de três dias.

A dose máxima diária é de 6 comprimidos de 100 mg duas vezes ao dia, totalizando 1200 mg ao dia.

Esquemas combinados de inibidores de protease

Quando administrado em combinação a outros inibidores da protease, a dose será definida pelo seu médico.

Crianças

O ritonavir deve ser utilizado em combinação com outros agentes antirretrovirais. O ritonavir pode ser utilizado por crianças acima de 01 mês de idade capazes de deglutir comprimidos.

Fica a critério do médico prescritor a escolha pela apresentação que mais se adegue ao paciente pediátrico.

A dosagem recomendada de ritonavir em crianças > 01 mês é de 350 a 400 mg/m², baseando-se na Área de Superfície Corporal, duas vezes ao dia, não excedendo a dose de 600 mg (6 comprimidos) duas vezes ao dia.

A dose deve ser iniciada em 250 mg/m² e aumentada, em intervalos de 2 a 3 dias, em 50 mg/m² duas vezes ao dia.

Se o paciente não tolerar dose máxima diária devido aos eventos adversos, a dose máxima tolerada deve ser utilizada como terapia de manutenção em combinação com outros agentes antirretrovirais.

A tabela abaixo apresenta o guia para doses pediátricas de ritonavir baseando-se na Área de Superfície Corporal.

Área de superfície corporal (m ²)*	2 doses diárias 250 mg/m ²	2 doses diárias 300 mg/m ²	2 doses diárias 350 mg/m ²	2 doses diárias 400 mg/m ²
0,20	0,6 mL** (50mg)	0,75 mL** (60 mg)	0,9 mL** (70 mg)	1,0 mL** (80 mg)
0,25	0,8 mL** (62,5mg)	0,9 mL** (75 mg)	1,1 mL** (87,5 mg)	1,25 mL** (100 mg, 1 comprimido)
0,50	1,6 mL** (125 mg)	1,9 mL** (150 mg)	2,2 mL** (175 mg)	2,5 mL** (200 mg, 2 comprimidos)
0,75	2,3 mL** (187,5 mg)	2,8 mL** (225 mg)	3,3 mL** (262,5mg)	3,75 mL** (300 mg, 3 comprimidos)
1,0	3,1 mL** (250 mg)	3,75 mL** (300 mg, 3 comprimidos)	4,4 mL** (350 mg)	5 mL** (400 mg, 4 comprimidos)
1,25	3,9 mL** (312,5 mg)	4,7 mL** (375 mg)	5,5 mL** (437,5 mg)	6,25 mL** (500 mg, 5 comprimidos)
1,50	4,7 mL** (375 mg)	5,6 mL** (450 mg)	6,6 mL** (525 mg)	7,5 mL** (600 mg, 6 comprimidos)

*A área de superfície corporal (ASC) pode ser calculada com a seguinte equação: $ASC (m^2) = [Altura (cm) \times peso (kg) / 3600]^{1/2}$

** volumes referentes à apresentação solução oral

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de tomar uma dose de ritonavir, tome-a tão logo se lembre. Se estiver próximo à dose seguinte, espere e tome a dose no horário previsto. Não duplique a dose seguinte.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Quando ritonavir for coadministrado com outro inibidor de protease, o médico deve verificar as informações completas de prescrição destes inibidores de protease, inclusive suas reações adversas.

Adultos

Reações adversas muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Alterações do sistema nervoso: disgeusia (alteração do paladar), parestesia (sensações cutâneas sem estimulação), incluindo parestesia oral, tontura, neuropatia (dano de um ou mais nervos) periférica.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: dor orofaríngea e tosse.

Alterações gastrointestinais: dor abdominal (superior e inferior), diarreia incluindo grave com desequilíbrio eletrolítico, náusea, vômito e dispepsia.

Alterações de pele e tecido subcutâneo: prurido (coceira), rash (vermelhidão), incluindo eritematoso e maculopapular.

Alterações musculares e do tecido conectivo: artralgia (dor nas articulações) e dor nas costas.

Alterações gerais e condições do local de administração: fadiga (cansaço), incluindo astenia, rubor (vermelhidão) e sensação de calor.

Reações adversas comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Alterações do sistema imune: hipersensibilidade (reação alérgica), incluindo urticária (alergia de pele) e edema (inchaço) de face.

Alterações do sistema nervoso: síncope (perda súbita e transitória da consciência).

Alterações gastrointestinais: flatulência, hemorragia gastrointestinal e doença do refluxo gastroesofágico.

Alterações hepatobiliares: hepatite, incluindo aumento de AST, ALT e GGT, aumento da bilirrubina no sangue, incluindo icterícia.

Alterações renais e urinárias: aumento da micção.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: acne.

Alterações metabólicas e nutricionais: hipercolesterolemia (alto nível de colesterol no sangue), hipertrigliceridemia (aumento dos triglicérides sanguíneos), gota (doença caracterizada pela elevação de ácido úrico no sangue), edema (inchaço) e edema periférico.

Alterações músculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia (dor muscular) e miopatia/aumento de CPK.

Alterações visuais: visão embaçada.

Alterações vasculares: hipertensão (pressão alta), hipotensão (pressão baixa) incluindo hipotensão ortostática, extremidades frias.

Alterações psiquiátricas: confusão e distúrbio de atenção.

Experiência pós-comercialização:

Os seguintes eventos foram relatados durante o período de comercialização de ritonavir. A frequência das reações adversas na pós-comercialização é desconhecida.

Alterações do sistema nervoso: há relatos de convulsões. Relação de causa e efeito não foi estabelecida.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: desidratação, geralmente associada a sintomas gastrointestinais, e algumas vezes resultando em hipotensão (pressão baixa), síncope (desmaio) ou insuficiência renal. Síncope, hipotensão ortostática e insuficiência renal também foram relatadas sem evidência de desidratação.

Alterações cardíacas: há relatos de infarto do miocárdio (músculo do coração).

Alterações do sistema reprodutor: menorragia (menstruação abundante ou prolongada).

Alterações de pele e tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica (reação severa que provoca descolamento da pele).

Alterações renais e urinárias: nefrolitíase (cálculo renal).

Pacientes Pediátricos

O ritonavir foi estudado em pacientes pediátricos com idades entre 01 mês e 21 anos. O perfil de eventos adversos observado durante os estudos clínicos pediátricos e através da experiência pós-comercialização, foi similar àquele de pacientes adultos.

Vômito, diarreia e erupção cutânea/alergia foram os únicos eventos adversos clínicos relacionados à droga de intensidade moderada a grave observados em 2% ou mais dos pacientes pediátricos registrados em estudos clínicos do ritonavir.

Anormalidades Laboratoriais

As seguintes anormalidades laboratoriais ocorreram em 3% ou mais dos pacientes pediátricos que receberam tratamento com ritonavir, seja sozinho ou combinado com inibidores da transcriptase reversa: neutropenia (quantidade reduzida de neutrófilos no sangue), hiperamilasemia (aumento da amilase sanguínea), trombocitopenia (quantidade reduzida de plaquetas no sangue), anemia e AST (enzima do fígado) elevada.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

A experiência humana de superdosagem aguda com ritonavir é limitada. Um paciente em um ensaio clínico tomou 1500 mg/dia de ritonavir durante 2 dias e relatou parestesia (sensações cutâneas sem estimulação), que regrediu depois que a dose foi reduzida. Insuficiência dos rins com eosinofilia (aumento da concentração de eosinófilos no sangue) foi relatada com superdosagem de ritonavir em um caso na pós-comercialização.

Não há antídoto específico para ritonavir. O tratamento de superdosagem com ritonavir deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo o monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. É proposto que o tratamento da superdosagem inclua também lavagem gástrica e administração de carvão ativado. Como ritonavir é extensamente metabolizado pelo fígado e altamente ligado a proteínas plasmáticas, é improvável que a diálise seja benéfica na remoção significativa do fármaco.

Em caso de superdosagem com ritonavir, deve-se procurar socorro médico imediatamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0437

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



R_0437_01

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
04/08/2020	2597045/20-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Os itens da bula foram alterados para adequação à Bula Norvir® (Abbvie Farmacêutica Ltda.), disponível no Bulário Eletrônico em 05/05/2020.	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg
14/05/2020	1511038/20-9	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Os itens da bula foram alterados para adequação à Bula Norvir® (Abbvie Farmacêutica Ltda.), disponível no Bulário Eletrônico em 04/03/2020.	VP	Comprimidos revestidos de 100 mg