Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE (VENDA AO COMÉRCIO)

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

NORVIR®
ritonavir

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de:
100 mg embalagens com 30 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE*
(*crianças capazes de deglutir cápsulas)

COMPOSIÇÃO

NORVIR® (ritonavir) cápsulas 100 mg:
Cada cápsula contém:
ritonavir..... 100 mg
Excipientes: álcool etílico, butilidroxitolueno, ácido oléico, água purificada, óleo de rícino.

Constituintes da cápsula gelatinosa mole: gelatina, sorbitol, glicerina, dióxido de titânio e água purificada. Podem ser encontrados traços de óleo de coco e outras substâncias, provenientes do processo de fabricação das cápsulas.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NORVIR® (ritonavir) é destinado, em combinação com outros antirretrovirais, ao tratamento de pacientes adultos e pediátricos infectados pelo HIV-1, quando uma terapia antirretroviral for indicada com base em evidência clínica e/ou imunológica de progressão da doença.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A atividade de NORVIR® (ritonavir) como monoterapia ou em combinação com inibidores da transcriptase reversa foi avaliada em 1.446 pacientes em dois estudos duplo-cegos randomizados.

Pacientes Avançados com Terapia Antirretroviral Prévia

O Estudo 247, randomizado, duplo-cego (com abertura de seguimento) foi conduzido em pacientes HIV infectados em terapia antirretroviral nos últimos 09 meses que apresentavam contagem celular média basal de CD4 menor ou igual a 100 células/mm3. Em cada paciente em regime de terapia antirretroviral (com até dois agentes antirretrovirais aprovados) foi administrado NORVIR® (ritonavir) 600 mg duas vezes ao dia ou placebo.
O estudo ampliou-se com 1.090 pacientes, com contagem celular média basal de CD4 de 32 células/mm3. Após a demonstração dos benefícios clínicos da terapia com NORVIR® (ritonavir), todos os pacientes foram elegíveis a optar por NORVIR® (ritonavir) durante o período de acompanhamento. A duração média da terapia duplo-cega com NORVIR® (ritonavir) e placebo foi de 06 meses. A duração média do acompanhamento até a fase final do estudo aberto foi de 13,5 meses para pacientes randomizados com NORVIR® (ritonavir) e 14 meses para os pacientes randomizados com placebo.
A incidência acumulada de progressão da doença ou morte durante a fase duplo-cega do Estudo 247 foi de 26% para os pacientes inicialmente randomizados com NORVIR® (ritonavir) contra 42% dos pacientes inicialmente randomizados com o placebo. Essa diferença de porcentagem foi estatisticamente relevante. (veja Figura 01)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

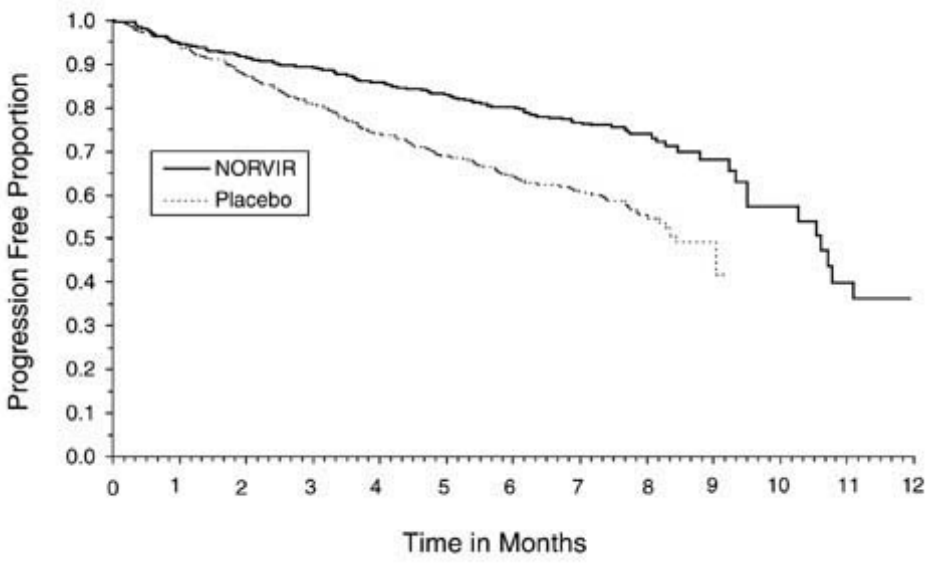

Figura 01: Tempo de Progressão da Doença ou Morte durante a fase duplo-cega do Estudo 247

O acumulado de mortalidade no final da fase aberta de seguimento do Estudo 247 resultou em 18% para os pacientes inicialmente randomizados com NORVIR® (ritonavir) e 26% para os pacientes inicialmente randomizados com placebo. Essa diferença na porcentagem foi estatisticamente relevante (veja Figura 02). Como a análise no final da fase aberta de seguimento incluiu pacientes que inicialmente estavam no grupo placebo e passaram a utilizar NORVIR® (ritonavir), os benefícios na sobrevida com NORVIR® (ritonavir) não foram estimados com precisão.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

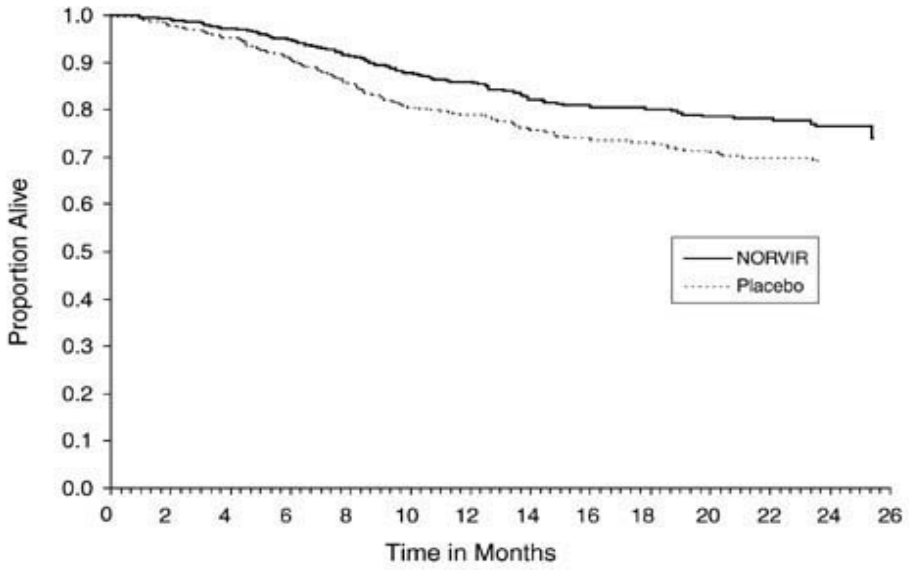

Figura 02: Sobrevida dos pacientes no regime randomizado do Estudo 247.

As Figuras 3 e 4 resumem as diferenças de contagem celular média basal de CD4 e de níveis de HIV RNA plasmático (cópias/mL) respectivamente, durante as primeiras 24 semanas da fase duplo-cega do Estudo 247.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

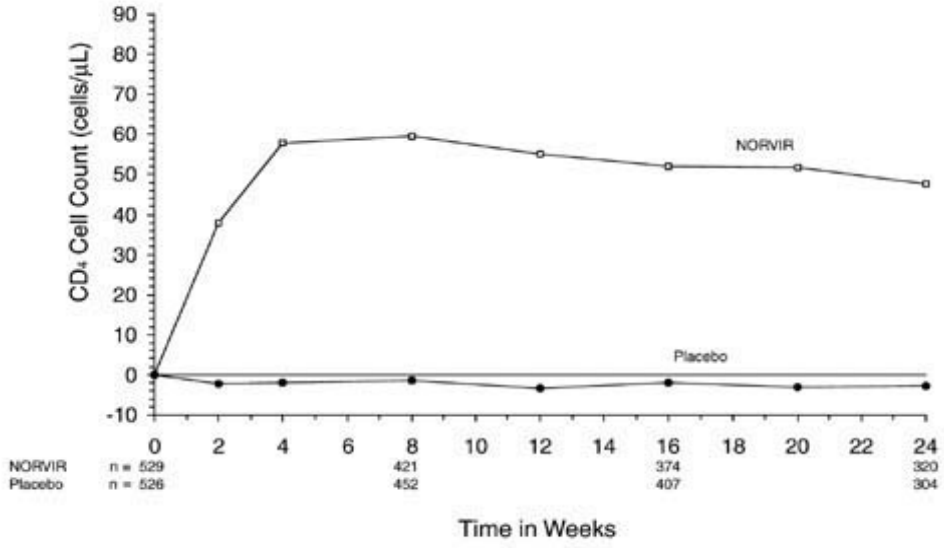

Figura 03: Diferenças na contagem celular média basal de CD4 (células/mm3) durante a fase duplo-cega do Estudo 247.

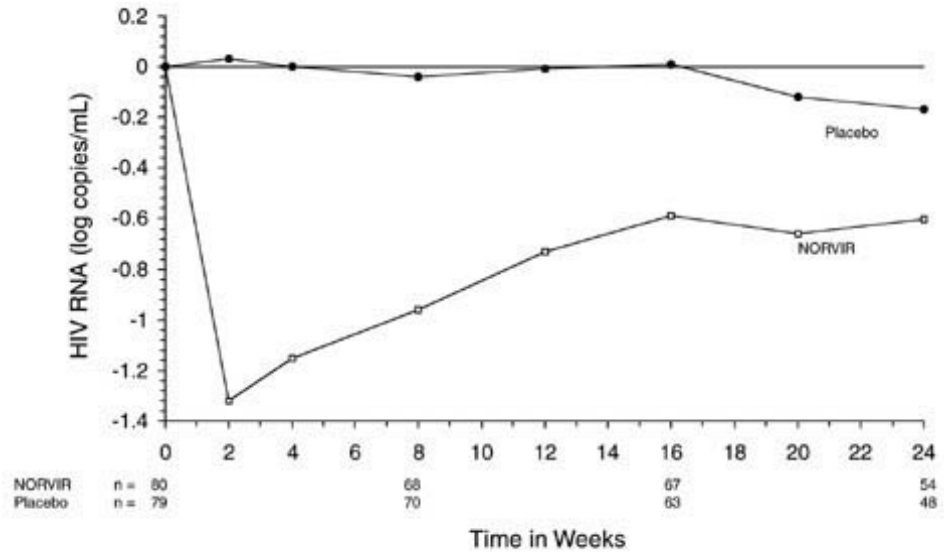

Figura 04: Diferenças no nível médio de HIV RNA plasmático (log cópias/mL) durante a fase duplo-cega do Estudo 247.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Pacientes sem Terapia com antirretrovirais prévia

No Estudo 245, 356 pacientes HIV infectados sem terapia antirretroviral prévia - *naive* (média basal de CD4 = 364 células/mm3) foram randomizados para receber NORVIR® (ritonavir) 600 mg duas vezes ao dia, zidovudina 200 mg três vezes ao dia ou uma combinação dessas drogas. A Figura 05 e 06 resumem a contagem celular média basal de CD4 e os níveis plasmáticos de HIV RNA (cópias/mL), respectivamente durante as primeiras 24 semanas da fase duplo-cega do Estudo 245.

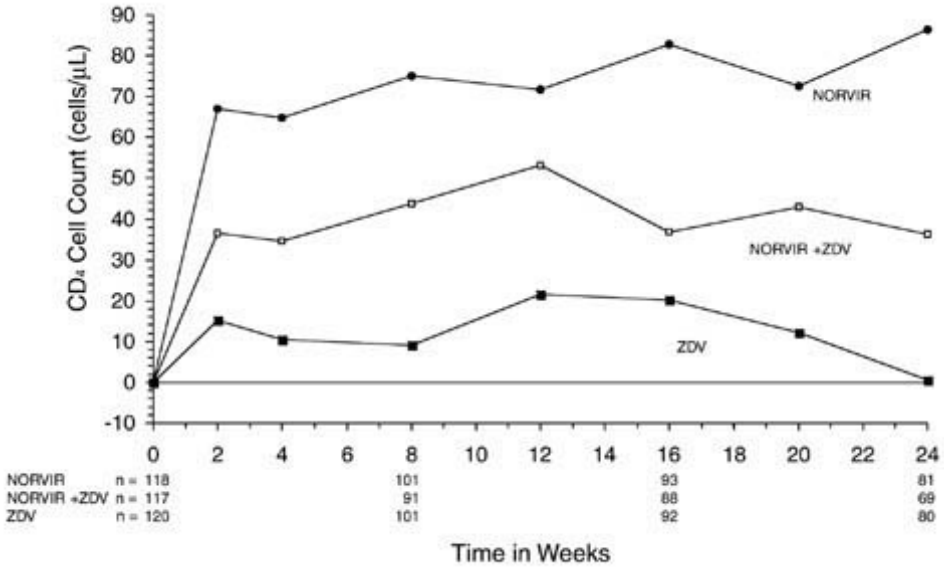

Figura 05: Diferenças na contagem celular média basal de CD4 (células/mm3) durante o Estudo 245.

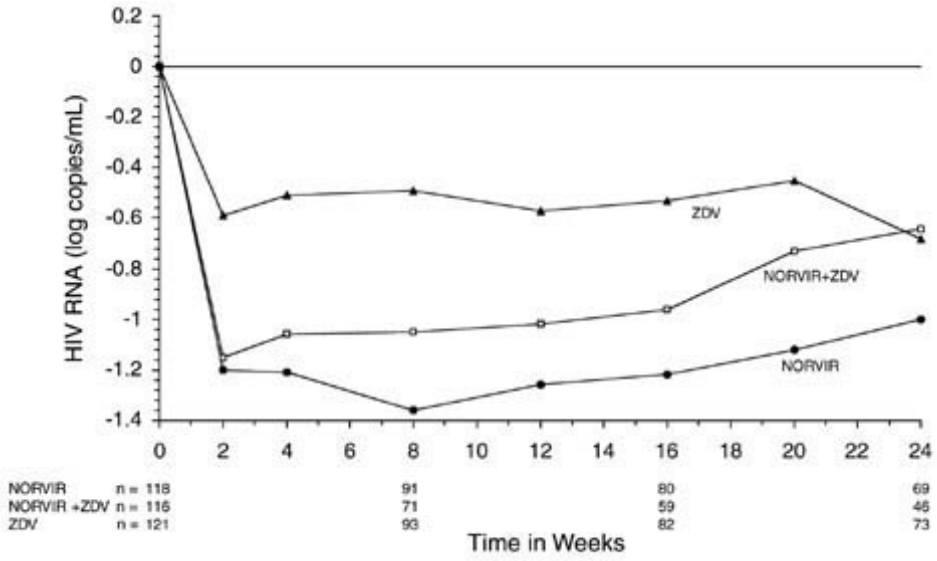

Figura 06: Diferenças nos níveis plasmáticos basais de HIV RNA durante o Estudo 245.

Referências Bibliográficas

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor - Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

NORVIR® (ritonavir) é um inibidor da protease do HIV, apresentando atividade contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação: ritonavir é um inibidor peptidomimético oral ativo das aspartil-proteases do HIV-1 e HIV-2. A inibição da protease do HIV torna a enzima incapaz de processar o precursor da poliproteína gag-pol, fazendo com que as partículas virais produzidas se tornem imaturas e, portanto, incapazes de iniciar um novo ciclo de infecção. O ritonavir tem afinidade seletiva pela protease do HIV e pouca atividade inibitória diante da aspartil-protease humana. Pode ser utilizado também em conjunto com outros antirretrovirais da mesma classe com a finalidade de reduzir sua metabolização, diminuindo a dose necessária a cada tomada ou aumentando o intervalo entre as tomadas.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Atividade antiviral in vitro: dados in vitro indicam que ritonavir é ativo contra todas as cepas de HIV testadas em uma variedade de linhagens celulares humanas primárias e transformadas. A concentração da droga que inibe 50% e 90% da replicação viral in vitro é aproximadamente 0,02 mcM e 0,11 mcM, respectivamente. Potências similares foram observadas com cepas de HIV sensíveis e resistentes ao AZT. Estudos que avaliaram a citotoxicidade direta de ritonavir em diversas linhagens celulares não mostraram toxicidade direta em concentrações de até 25 mcM, com um índice terapêutico resultante in vitro de pelo menos 1000.

Resistência: isolados de HIV-1 resistentes ao ritonavir foram selecionados in vitro. A análise genotípica desses isolados mostrou que a resistência foi primariamente atribuída a substituições específicas de aminoácidos na protease do HIV-1 nas posições 84 (Ile por Val), 82 (Val por Phe), 71 (Ala por Val) e 46 (Met por Ile). Alterações fenotípicas e genotípicas nos isolados de HIV de pacientes selecionados tratados com ritonavir foram monitoradas em ensaios clínicos de Fase I/II. A análise genotípica e fenotípica em série indicou que a sensibilidade ao ritonavir caiu de forma ordenada e gradual. As mutações iniciais ocorreram nas posições 82 (Val por Ala/Phe), 54 (Ile por Val), 71 (Ala por Val/Thr) e 36 (Ile por Leu), seguidas pelas combinações de mutações em cinco posições adicionais específicas de aminoácidos. Cepas virais isoladas in vivo sem alteração na posição 82 não têm sensibilidade diminuída ao ritonavir. A mutação na posição 82 parece ser necessária, mas não suficiente para conferir resistência fenotípica. A resistência fenotípica foi definida como uma diminuição $\geq$ 5 vezes na sensibilidade viral in vitro em relação ao basal. A relevância clínica das alterações genotípicas e fenotípicas associadas ao ritonavir ainda não foi estabelecida.

Resistência cruzada com outros antirretrovirais: o potencial para resistência cruzada ao HIV entre inibidores de protease não foi completamente explorado. Portanto, não se conhece o efeito que ritonavir terá na atividade de outros inibidores da protease administrados subsequentemente. Isolados de HIV obtidos em série de seis pacientes tratados com ritonavir mostraram sensibilidade reduzida in vitro a este medicamento, mas não demonstraram redução correspondente da sensibilidade in vitro ao saquinavir quando comparada aos isolados basais. Entretanto, isolados de dois desses pacientes mostraram uma redução (8 vezes) na sensibilidade in vitro ao indinavir. Isolados de cinco pacientes também foram testados quanto à resistência cruzada ao amprenavir e nelfinavir; isolados de dois pacientes apresentaram diminuição da sensibilidade ao nelfinavir (12–14 vezes) e nenhuma ao amprenavir. A resistência cruzada entre ritonavir e inibidores da transcriptase reversa é improvável, já que os alvos enzimáticos envolvidos são diferentes. Um isolado

de HIV resistente a zidovudina (ZDV) testado in vitro manteve total sensibilidade ao ritonavir.

Farmacocinética

Em um estudo de farmacocinética de dose única em indivíduos infectados pelo HIV do sexo masculino, em jejum, altos níveis do fármaco foram encontrados e mantidos por várias horas após administração oral de 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg ou 1000 mg de ritonavir. A área sob a curva (AUC) da concentração versus tempo variou de 3,92 a 123 mcg.h/mL, respectivamente e a $C_{máx}$ variou de 0,416 a 12,7 mcg/mL. A farmacocinética do ritonavir foi dose-dependente e aumentos maiores do que o proporcional na AUC e $C_{máx}$ com aumento de dose foram relatados.

O $T_{máx}$ permaneceu constante por aproximadamente 3 horas com o aumento de dose. A depuração renal foi, em média, inferior a 0,1 L/h e relativamente constante na faixa de dosagem. Como não há formulação parenteral de ritonavir, a biodisponibilidade absoluta não foi determinada.

Após uma dose única de 600 mg sob condições de plenitude gástrica, as formulações em cápsula gelatinosa mole de 100 mg (n=57) e em solução oral (n=18) produziram AUCs de 121,7 ± 53,8 mcg.h/mL e 129,0 ± 39,3 mcg.h/mL (média ± desvio padrão), respectivamente. Em comparação à ingestão em jejum, a extensão de absorção da cápsula gelatinosa mole foi 12% maior quando administrada com uma refeição. Quando a formulação líquida foi dada sob condições de jejum, as concentrações de pico de ritonavir aumentaram 28% em relação às condições de plenitude.

A farmacocinética do ritonavir durante regimes de múltiplas doses foi estudada em voluntários adultos HIV-positivos em condições de plenitude gástrica. Sob condições de múltiplas doses, o acúmulo de ritonavir é ligeiramente menor do que o previsto a partir da dose única devido a um aumento relacionado ao tempo e à dose na depuração aparente (Cl/F). Foi observado que concentrações mínimas de ritonavir diminuem com o tempo, possivelmente devido à indução enzimática, atingindo níveis estáveis após 2 semanas. No estado de equilíbrio, com uma dose de 600 mg duas vezes ao dia, foram observados valores de $C_{máx}$ e $C_{mín}$ de 11,2 e 3,7 mcg/mL, respectivamente. O $t_{½}$ de ritonavir foi de aproximadamente 3 a 5 horas. A depuração aparente no estado de equilíbrio em pacientes tratados com 600 mg duas vezes ao dia foi em média 8,8 ± 3,2 L/h.

Não foram observadas diferenças clinicamente significantes na AUC ou $C_{máx}$ entre homens e mulheres. Os parâmetros farmacocinéticos do ritonavir não foram significativamente associados à perda de peso ou massa corpórea magra.

O volume aparente de distribuição (V_B/F) do ritonavir é de aproximadamente 0,41 ± 0,25 L/kg após uma dose única de 600 mg. A ligação do ritonavir a proteínas no plasma humano foi de aproximadamente 98 a 99%. O ritonavir se liga à alfa-1 glicoproteína ácida (AAG) e à albumina sérica humana (HSA)

com afinidades comparáveis. A ligação a proteínas plasmáticas total é constante na faixa de concentração de 1 a 100 mcg/mL.
Estudos de distribuição tecidual em ratos com ritonavir marcado com ^{14}C demonstraram que o fígado, as suprarrenais, o pâncreas, os rins e a tireóide tinham as maiores concentrações de ritonavir. Uma relação tecido-plasma de aproximadamente 1, medida nos gânglios linfáticos de ratos, sugere que o ritonavir é distribuído no tecido linfático. Ritonavir penetra de maneira mínima no cérebro.
Observou-se que o ritonavir é extensamente metabolizado pelo sistema do citocromo hepático P_{450}, principalmente pela isoenzima CYP3A e em menor extensão pela CYP2D6. Estudos em animais, assim como experimentos in vitro com microssomos hepáticos humanos, indicam que o ritonavir sofre principalmente metabolismo oxidativo. Cinco metabólitos de ritonavir foram identificados no homem. O metabólito da oxidação isopropiltiazólico (M-2) é o principal metabólito e tem atividade antiviral similar à da substância precursora. Entretanto, a AUC do metabólito M-2 foi aproximadamente 3% da AUC da substância precursora.
Estudos em humanos com ritonavir marcado radioativamente demonstraram que sua eliminação se faz principalmente pela via hepatobiliar; aproximadamente 86% da substância marcada foi recuperada nas fezes. Nestes estudos, a via renal de eliminação não foi observada como via de eliminação importante do ritonavir.

Efeitos no Eletrocardiograma
O intervalo QTcF foi avaliado em um estudo controlado cruzado, randomizado, placebo e ativo (moxifloxacina 400 mg/uma vez ao dia), com 45 adultos sadios, com 10 medidas durante 12 horas no Dia 3. A média de diferença máxima (limite de confiança superior a 95%) no QTcF do placebo foi de 5,5 (7,6) mseg para ritonavir 400 mg duas vezes ao dia. A exposição ao ritonavir no Dia 3 foi aproximadamente 1,5 vezes maior que a observada com a dose de 600 mg duas vezes ao dia no estado de equilíbrio. Nenhum voluntário teve um aumento na QTcF $\geq$ 60 mseg da baseline ou um intervalo QTcF que excedesse o limite clinicamente relevante de 500 mseg.
Um discreto prolongamento no intervalo PR também foi verificado em voluntários recebendo ritonavir durante o mesmo estudo no Dia 3. O intervalo PR máximo foi de 252 mseg e não houve bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro graus.

Populações Especiais
Insuficiência renal: atualmente não há dados específicos sobre esta população de pacientes. Entretanto, devido à alta ligação protéica de ritonavir, é pouco provável que o ritonavir seja significativamente removido por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Insuficiência hepática: em seis indivíduos adultos, com doença hepática leve, infectados pelo HIV, recebendo 400 mg de ritonavir duas vezes ao dia, a exposição ao ritonavir foi semelhante em comparação com os indivíduos controles recebendo 500 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Os resultados indicam que não é necessário ajuste de doses em pacientes com doença hepática leve. Dados adequados de farmacocinética não estão disponíveis para pacientes com doença hepática moderada. A ligação protéica do ritonavir não foi afetada de modo estatisticamente significativo pela doença hepática leve e moderada.

Pacientes pediátricos: a farmacocinética no estado de equilíbrio foi avaliada em 37 pacientes com idades entre 2 e 14 anos infectados por HIV, que recebiam doses variando entre 250 mg/m^2 de superfície corporal e 400 mg/m^2 de superfície corporal duas vezes ao dia, no Grupo de Estudo de Pacientes Pediátricos com AIDS do estudo 310 (PACTG), e em 41 pacientes com idades entre 1 mês e 2 anos, infectados por HIV, em doses de 350 e 450 mg/m^2 duas vezes ao dia, no estudo 345 em PACTG.

A depuração de ritonavir oral no estado de equilíbrio foi aproximadamente 1,5 a 1,7 vezes mais rápida em pacientes pediátricos do que em adultos. As concentrações de ritonavir em pacientes pediátricos, maiores de 2 anos, obtidas após 350 a 400 mg/m^2 duas vezes ao dia, foram comparáveis àquelas obtidas em adultos recebendo 600 mg (aproximadamente 330 mg/m^2) duas vezes ao dia. As seguintes observações foram feitas a respeito das concentrações do ritonavir após a administração de 350 ou 450 mg/m^2, duas vezes ao dia, em crianças menores de 2 anos de idade. Exposições mais elevadas do ritonavir não foram evidentes com 450 mg/m^2 duas vezes ao dia comparado a 350 mg/m^2 duas vezes ao dia. As concentrações mais baixas de ritonavir eram um pouco menores do que aquelas obtidas nos adultos que receberam 600 mg duas vezes ao dia.

A área sob a curva de concentração plasmática de ritonavir/tempo e menores concentrações obtidas após a administração de 350 ou 450 mg/m^2, duas vezes ao dia, em crianças menores de 2 anos, foram aproximadamente 16% e 60% mais baixas, respectivamente, do que aquelas obtidas em adultos que receberam 600 mg duas vezes ao dia.

Dados de segurança pré-clinica

Toxicidade Aguda, Subaguda e Crônica

O ritonavir apresenta baixos índices de toxicidade aguda quando administrado oralmente. A DL_{50} foi determinada como sendo maior do que 2500 mg/kg, tanto em ratos quanto em camundongos. Os sinais de toxicidade com altas doses nas duas espécies incluíram diminuição da atividade, ataxia, dispnéia e tremores. Em geral, os sinais de toxicidade foram aparentes de 1 a 3 dias após a administração. Nenhuma mudança morfológica bruta foi vista em necrópsia de ratos depois de um período de 2 semanas de observação.

Os estudos de toxicidade com doses repetidas nos animais identificaram como principais órgãos-alvo: o fígado, a glândula tireóide, retina e o rim. Alterações hepáticas envolveram elementos hepatocelular, biliar e fagocíticos e foram acompanhados de aumentos nas enzimas hepáticas. Hipertrofia no epitélio pigmentado da retina (RPE) e degeneração da retina foram observados nos roedores nos estudos conduzidos com ritonavir, mas não foram observados em cachorros. Evidências ultra estruturais sugeriram que essas alterações na retina em roedores podem ser secundárias à fosfolipidose. Entretanto, três experiências clínicas de fase II não revelaram evidências claras de alterações na retina por indução do fármaco em humanos. Alterações relacionadas à glândula tireóide incluíram hipertrofia das células foliculares, diminuição dos níveis séricos de tiroxina (T4) e/ou aumento dos níveis séricos de TSH. Todas as alterações tireoidianas foram reversíveis após a descontinuação do fármaco. Investigações clínicas em humanos não revelaram alterações clínicas significantes nos testes das funções da tireóide. Alterações renais, incluindo degeneração tubular, inflamação crônica e proteinúria, foram observadas em ratos e foram atribuídas a doenças espécie-específicas espontâneas. Além disso, não foram observadas alterações renais clinicamente significantes nas experiências clínicas.

Carcinogênese e mutagênese
O ritonavir não foi mutagênico ou clastogênico nos estudos in vitro e in vivo que incluíram ensaios de mutação reversa Ames usando S. typhimurium e E. coli, ensaios com linfoma de camundongos, teste de micronúcleo em camundongos e ensaio de aberração cromossômica em linfócitos humanos. Além disso, estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos indicaram que o ritonavir não tem ação carcinogênica direta nas dosagens testadas. Uma incidência maior de adenoma hepatocelular foi encontrada em camundongos machos recebendo alta dose de 200 mg/kg/dia. Tais respostas tumorais em fígado de camundongos associadas a compostos não-genotóxicos são consideradas de pequena relevância para a resposta do fígado humano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NORVIR® (ritonavir) é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade 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.

Estudos in vitro demonstraram que ritonavir é um potente inibidor de várias biotransformações mediadas pelo citocromo P_{450}. Baseado principalmente em

revisões da literatura, presume-se que ritonavir produza importantes aumentos nas concentrações séricas das substâncias metabolizadas pelo citocromo P_{450}. A coadministração de NORVIR® (ritonavir) é contraindicada com as substâncias listadas na Tabela 1:

Tabela 1: Substâncias que são contraindicadas com ritonavir

Classe da substância	Substâncias dentro da classe que são contraindicadas com ritonavir	Comentários clínicos
Antagonista do receptor Alfa1-adrenérgico	cloridrato de alfuzosina	Potencial de hipotensão.
Antiarrítmicos	amiodarona, bepridila, flecainida, propafenona, quinidina, encainida	Potencial de arritmias cardíacas.
Antibiótico	ácido fusídico	Potencial de aumento dos eventos adversos associados ao ácido fusídico tais como hepatite ou supressão da medula óssea.
Antifúngico	voriconazol	Diminuição significante da concentração plasmática de voriconazol pode levar perda da resposta antifúngica.
Anti-histamínicos	astemizol, terfenadina	Aumento nas concentrações plasmáticas de astemizol e terfenadina aumentando o risco de arritmias sérias a partir desses agentes.
Antipsicótico	blonanserina	Pode resultar em um aumento potencial na frequência ou intensidade de toxicidades neurológicas conhecidas ou outras toxicidades associadas com blonanserina.
Derivados de Ergot	diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Relatos pós-comercializacao de toxicidade aguda de ergot caracterizada por vasoespasmos e isquemia tecidual têm sido associados à coadministração de ritonavir e ergonovina, ergotamina, diidroergotamina ou metilergonovina.
Agente de motilidade gastrointestinal	cisaprida	Potencial de arritmias cardíacas.
Produtos Fitoterápicos	erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*)	A coadministração pode levar a uma redução nos níveis de ritonavir e à perda de resposta virológica e possível resistência a ritonavir ou à classe dos inibidores da protease.

Inibidores da HMG-CoA redutase	lovastatina e sinvastatina	Potencial de miopatia incluindo a rabdomiólise.
Agonista beta-adrenérgico de ação prolongada	salmeterol	Pode resultar em um aumento potencial do risco de eventos adversos cardiovasculares associados com salmeterol.
Neuroléptico	pimozida	Potencial de arritmias cardíacas
Inibidor da PDE5	sildenafila* apenas quando utilizada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar (HAP)	Aumento potencial de eventos adversos associados à sildenafila (que incluem hipotensão e síncope).
Sedativo/hipnótico	midazolam, triazolam	O ritonavir provavelmente produz grande aumento na concentração de sedativos altamente metabolizados e hipnóticos, resultando em potencial de sedação prolongada ou aumentada ou depressão respiratória.
* Veja Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas para a coadministração de sildenafila em pacientes com disfunção erétil.		

5. 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, erupções leves de pele, broncoespasmo, angioedema e, raramente, anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson.

Reações hepáticas: o ritonavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar ritonavir a pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.
Elevações de transaminases hepáticas excedendo cinco vezes o limite superior de normalidade, hepatite clínica e icterícia 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 quando se administra ritonavir a pacientes com doença hepática pré-existente, alterações em enzimas hepáticas ou hepatite.
Houve relatos pós-comercialização de disfunção hepática, incluindo alguns óbitos. Esses casos geralmente ocorreram em pacientes tomando múltiplos medicamentos concomitantes e/ou com AIDS avançada. Uma relação causa/efeito definitiva não foi estabelecida.

Pancreatite: pancreatite foi observada em pacientes em uso de ritonavir, incluindo aqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Alguns casos fatais foram relatados. Pacientes com doença avançada pelo HIV podem apresentar risco aumentado de elevação de triglicérides e pancreatite.
Pancreatite deve ser considerada se ocorrerem sinais clínicos (náusea e vômitos, dor abdominal) ou alterações laboratoriais (como valores aumentados de lipase ou amilase) sugestivos de pancreatite. Pacientes que apresentem estes sinais ou sintomas devem ser avaliados e o tratamento com ritonavir descontinuado se houver diagnóstico de pancreatite.

Diabetes mellitus /Hiperglicemia: foram relatados aparecimento de diabetes mellitus, exacerbação de diabetes mellitus pré-existente e hiperglicemia durante a farmacovigilância pós-comercialização 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. 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.

Interações medicamentosas:
Corticosteróides: o uso concomitante de ritonavir e fluticasona ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela enzima CYP3A4 não é recomendado a menos que os benefícios pontenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. O uso concomitante de ritonavir e propionato de fluticasona pode aumentar significativamente a concentração de propionato de fluticasona no plasma e reduzir a concentração sérica de cortisol. Efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal, foram relatados quando ritonavir foi administrado concomitantemente a propionato de fluticasona ou budesonida inalável ou intranasal. (veja Interações Medicamentosas).
Inibidores da PDE5: a coadministração de ritonavir e avanafil não é recomendada. Atenção especial deve ser dada quando sildenafila, tadalafila ou vardenafila forem prescritos 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, tais como hipotensão e ereção prolongada. O uso concomitante de ritonavir e sildenafila é contraindicado a pacientes com hipertensão arterial pulmonar (veja Contraindicações e Interações Medicamentosas).

Produtos fitoterápicos: 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. Isto pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência (veja Contraindicações e Interações Medicamentosas).
Inibidores da HMG-CoA redutase: os inibidores da HMG-CoA redutase sinvastatina e lovastatina são altamente dependentes do CYP3A para seu metabolismo, de modo que o uso concomitante de ritonavir e sinvastatina ou lovastatina é contraindicado devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise (veja Contraindicações). Recomenda-se também cautela e redução das doses se ritonavir for administrado concomitantemente com atorvastatina, metabolizada em menor extensão pelo CYP3A4. 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. Se o tratamento com um inibidor da HMG-CoA redutase for indicado, recomenda-se utilizar a pravastatina ou fluvastatina.
Antagonistas de receptor alfa1-adrenérgico: com base em estudos de interação medicamentosa com cetoconazol, outro potente inibidor do CYP3A4, e alfuzosina, um aumento significativo de alfuzosina ocorreu quando da administração de ritonavir (600mg duas vezes ao dia). Portanto, alfuzosina não deve ser coadministrado com ritonavir.
Antimicobacterianos: saquinavir/ritonavir, não deve ser administrado concomitantemente com rifampicina, devido ao risco de hepatotoxicidade grave (aumento das transaminases hepáticas), se os três ativos forem administrados concomitantemente.
Inibidor de protease: tipranavir coadministrado com 200 mg de 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 coinfecção por hepatite C, já que esses pacientes tem um risco aumentado de hepatotoxicidade.

Resistência/Resistência cruzada: o potencial de resistência cruzada entre inibidores de protease não foi completamente explorado. Portanto, não se sabe qual será o efeito do tratamento com ritonavir sobre a atividade de inibidores de protease administrados concomitantemente ou subsequentemente (veja Características Farmacológicas).

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 ou sintomas clínicos.

Hemofilia: foram relatados sangramentos aumentados, incluindo hematomas espontâneos de pele e hemartrose, em pacientes com hemofilia tipo A e B, tratados com inibidores de protease. Em alguns casos foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores da protease foi continuado ou reiniciado. Uma relação causal foi postulada, embora não tenha sido estabelecido um mecanismo de ação.

Prolongamento do intervalo PR: ritonavir mostrou causar discreto e assintomático prolongamento do intervalo PR em alguns pacientes. Raros casos de bloqueio AV de segundo ou terceiro graus em pacientes com insuficiência cardíaca estrutural subjacente e anormalidades do sistema de condução pré-existente ou pacientes recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo PR (como verapamil ou atazanavir) foram reportados em pacientes recebendo ritonavir. O ritonavir deve ser utilizado com cautela nestes pacientes.

Redistribuição de gordura: a redistribuição/acúmulo de gordura corporal incluindo obesidade centrípeta, depósito de gordura dorsocervical (corcunda de búfalo), emagrecimento periférico, perda de gordura na face, aumento das mamas, e “aparência cushingóide” foram observados em pacientes recebendo inibidores da protease. O mecanismo e as consequências destas alterações por longo prazo são ainda desconhecidos. Não foi estabelecida uma relação causal.

Alterações lipídicas: o tratamento com ritonavir isoladamente ou em combinação com saquinavir resultou em aumentos substanciais na concentração de triglicérides e colesterol total. Dosagens de triglicérides e colesterol devem ser realizadas 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, polimiosite e Síndrome de Guillain-Barré) 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.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus ao tratamento da infecção pelo HIV e falha terapêutica.

Cuidados e advertências em populações especiais:

Uso em idosos: não há recomendações específicas para o uso de NORVIR® (ritonavir) em idosos.

Uso pediátrico: em pacientes com idade entre 1 mês e 21 anos, infectados por HIV, a atividade antiviral e o perfil de eventos adversos observados durante estudos clínicos e a experiência pós-comercialização foram similares aos de pacientes adultos.

Uso na gravidez, fertilidade e reprodução: ritonavir não teve efeitos sobre a fertilidade em ratos machos que receberam doses orais de até 125 mg/kg/dia (exposição média sérica de 61 mcg.h/mL) ou em ratas que receberam até 75 mg/kg/dia (91 mcg.h/mL). Não foi possível administrar doses superiores devido à toxicidade hepática.
Em ratos e coelhos, não foram observadas malformações associadas ao tratamento com ritonavir. A toxicidade observada no crescimento dos ratos (reabsorções fetais, diminuição do peso fetal, atraso da ossificação e variações no desenvolvimento) ocorreu com uma dose tóxica materna de 75 mg/kg/dia (exposição média sérica de 45 mcg.h/mL). Um aumento discreto na incidência de criptorquidia foi observado em ratos que receberam 35 mg/kg/dia (34 mcg.h/mL). A toxicidade do crescimento observada em coelhos (reabsorções, diminuição do tamanho da ninhada, diminuição do peso fetal) ocorreu com uma dose tóxica materna de 110 mg/kg/dia.
Não existem ensaios adequados e bem controlados em mulheres grávidas.
A partir de Janeiro de 2012, o Registo de Gravidez em uso de Antirretroviral (APR) recebeu relatórios prospectivos de 3860 exposições a regimes contendo ritonavir (1567 expostas no primeiro trimestre e 2293 expostas no segundo e terceiro trimestres). Malformações congênitas ocorreram em 35 de 1567 (2,2%) nascidos vivos (exposição no primeiro trimestre) e 59 de 2293 (2,6%) nascidos vivos (segundo/terceiro trimestre de exposição).
Entre as mulheres grávidas em uma população de referência dos EUA, a taxa de defeitos congênitos é de 2,7%. Não houve associação entre ritonavir e malformações congênitas gerais observadas na APR.
Considerando que os estudos de reprodução animal nem sempre podem predizer a resposta humana, este medicamento somente deve ser usado durante a gravidez quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos.

Categoria de risco: C

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

Uso na lactação: não se sabe se ritonavir é excretado no leite humano. Já que vários medicamentos são excretados no leite humano e se desconhecem os efeitos de ritonavir no desenvolvimento das crianças, ritonavir somente deve ser administrado a lactantes quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos. Não se recomenda que mulheres infectadas pelo HIV amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus.

6. 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.

Efeitos sobre o ritonavir: presume-se que medicamentos que aumentam a atividade da CYP3A (por ex.: fenobarbital, carbamazepina, dexametasona, fenitoína, rifampicina e rifabutina) aumentem a depuração de ritonavir, reduzindo, consequentemente, as concentrações séricas deste.
O uso de tabaco é associado a uma redução de 18% na AUC do ritonavir.

Efeitos sobre medicamentos coadministrados: ritonavir tem uma alta afinidade por várias isoformas do citocromo P_{450} (CYP) na seguinte ordem: CYP3A4 > CYP2D6 > CYP2C9 > CYP2C19 >> CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1. Há evidências de que ritonavir possa induzir as enzimas glicuronil-transferase, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19; assim, a redução da concentração plasmática da outra substância e a perda do efeito terapêutico durante o tratamento concomitante com ritonavir pode requerer ajuste de doses desses agentes.
Além dos medicamentos citados em **CONTRAINDICAÇÕES,** na **Tabela 1** constam alguns medicamentos comumente prescritos que possuem uma magnitude prevista de interação se administrados com o ritonavir.
A coadministração de ritonavir e substâncias metabolizadas principalmente por CYP3A pode resultar no aumento da concentração plasmática da outra substância, o que pode aumentar ou prolongar seus eventos adversos. O monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos é recomendado quando estas substâncias forem administradas concomitantemente ao ritonavir. A redução de dose pode ser necessária para os agentes extensivamente metabolizados por CYP3A.

Interações com importantes considerações:

dissulfiram/metronidazol: a cápsula gelatinosa mole de ritonavir contêm etanol (12%); portanto, a administração concomitante de ritonavir e dissulfiram ou medicamentos com reações semelhantes ao dissulfiram (ex.: metronidazol) deve ser evitada.
corticosteróides: o uso concomitante de ritonavir e fluticasona ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela CYP3A4 não é recomendado a menos que os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticóides, incluindo Sindrome de Cushing e supressão adrenal. Considerar drogas alternativas ao propionato de fluticasona ou budesonida, particularmente quando o uso for prolongado (veja Advertências e Precauções).
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. Este efeito pode ser devido a uma indução no CYP3A4 e pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência (veja Contraindicações e Advertências e Precauções).
saquinavir / ritonavir + rifampicina: saquinavir e ritonavir não devem ser administrados concomitantemente com rifampicina devido ao risco de hepatotoxicidade grave (apresentado como aumento das transaminases) se os três medicamentos forem administrados concomitantemente.
sildenafila: o uso concomitante de sildenafila com ritonavir é contraindicado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (veja Contraindicações e Advertências e Precauções).
voriconazol: um estudo mostrou que a coadministração de 400 mg de ritonavir a cada 12 horas diminuiu a AUC no estado de equilíbrio de voriconazol em uma média de 82%; assim, a coadministração dessa droga é contraindicada (veja Contraindicações).

Interações com recomendações de alteração de dose e monitoramento:

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

bosentana: a coadministração de bosentana e ritonavir pode aumentar a $C_{máx}$ e a AUC da bosentana. Consulte as informações da bula de bosentana.
buspirona: é metabolizada principalmente pelo CYP3A4. A administração concomitante de buspirona associada a outras drogas que possuam potencial inibidor ao CYP3A, como o ritonavir, produz aumento substancial nos níveis

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

claritromicina: um estudo de farmacocinética demonstrou que a administração concomitante de ritonavir 200 mg a cada 8 horas e claritromicina 500 mg a cada 12 horas resultou em inibição marcante do metabolismo da claritromicina. A $C_{máx}$ da claritromicina aumentou em 31%, a $C_{mín}$ aumentou em 182% e a AUC aumentou em 77% com a administração concomitante de ritonavir. Uma inibição completa da formação de 14-[R]-hidróxi-claritromicina foi principalmente observada. Devido a uma janela terapêutica grande para a claritromicina, não é necessária uma redução na dosagem em pacientes com função renal normal. Entretanto, para pacientes com função renal comprometida, os seguintes ajustes de dosagem devem ser considerados: para pacientes com depuração da creatinina entre 30 e 60 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%; para pacientes com depuração da creatinina < 30 mL/min, reduzir a dose de claritromicina em 75%. 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. Consulte as informações da bula de colchicina.

delavirdina: delavirdina é um inibidor do metabolismo mediado por CYP3A. Em um estudo publicado, a administração concomitante de doses clínicas de delavirdina 400 mg três vezes ao dia e ritonavir 600 mg duas vezes ao dia (n = 12 pacientes infectados pelo HIV) levou a um aumento da C_{max} e da AUC no estado de equilíbrio de ritonavir de aproximadamente 50% e da C_{min} em torno de 75%. Com base na comparação de dados históricos, a farmacocinética de delavirdina não parece ser afetada pelo ritonavir. Quando usado juntamente a delavirdina, pode-se considerar a redução na dose de ritonavir.

desipramina: a administração concomitante de ritonavir 500 mg a cada 12 horas e uma dose única de desipramina 100 mg resultou em aumento médio de 145% na AUC da desipramina. Redução na dosagem de desipramina deve ser considerada em pacientes recebendo esta combinação.

didanosina (ddI): um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de ritonavir 600 mg a cada 12 horas e didanosina 200 mg a cada 12 horas resultou em um decréscimo da $C_{máx}$ e AUC da didanosina no estado de equilíbrio de 16% e 13%, respectivamente. Por outro lado, foi observado pouco ou nenhum efeito na farmacocinética do ritonavir. 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: um relato na literatura demonstrou que a coadministração de ritonavir (300 mg a cada 12 horas) e digoxina resultou em um aumento significativo dos níveis de digoxina. Atenção especial deve ser dada quando digoxina e ritonavir forem administrados concomitantemente, com monitoramento apropriado dos níveis de digoxina sérica.

fentanila: ritonavir inibe o citocromo CYP3A4 resultando 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.

indinavir: o ritonavir inibe o metabolismo do indinavir mediado pelo CYP3A. Em indivíduos saudáveis, a administração de 200 a 400 mg de ritonavir duas vezes ao dia com dose única de 400 a 600 mg de indinavir aumentou a AUC do indinavir de 185% a 475%, a C_{max} de 21% a 110%, e a C_{min} de 11 a 33 vezes em relação à administração isolada de 400 a 600 mg de indinavir. A administração concomitante de 400 mg de ritonavir e 400 mg de indinavir duas vezes ao dia com uma refeição produziu uma AUC do indinavir similar, um aumento de 4 vezes na $C_{mín}$ e diminuição de 50 a 60% na $C_{máx}$ em comparação com os resultados da administração de indinavir 800 mg três vezes ao dia em condições de jejum. A coadministração do ritonavir com indinavir resultará em aumento das concentrações séricas do indinavir. Os dados disponíveis de segurança ou eficácia desta combinação em pacientes são limitados. O risco de nefrolitíase pode estar aumentado quando doses de indinavir ≥ 800 mg duas vezes ao dia são administradas concomitantemente com ritonavir. Nestas condições, recomenda-se adequada hidratação e monitoração dos pacientes.

cetoconazol: a administração concomitante de ritonavir (500 mg, a cada 12 horas) e cetoconazol (200 mg por dia) resultou em um aumento na AUC_{24} e $C_{máx}$ de 244% e 55%, respectivamente. A meia-vida do cetoconazol aumentou de 2,7 para 13,2 horas. A AUC_{24} e $C_{máx}$ do ritonavir aumentaram em 18 e 10%, respectivamente. 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: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de ritonavir 500 mg a cada 12 h e uma combinação fixa de contraceptivo oral resultou em reduções da $C_{máx}$ e AUC médias de 32% e 40% de etinilestradiol, respectivamente. Aumento da dosagem de contraceptivos orais e adesivos contendo etinilestradiol ou substituição por métodos alternativos de contracepção devem ser considerados.

rifabutina: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de ritonavir 500 mg a cada 12 horas e rifabutina resultou em um

aumento de aproximadamente 4 vezes na AUC de rifabutina e 35 vezes na AUC do seu metabólito ativo 25-O-desacetil rifabutina. A significância desta interação foi confirmada em estudos clínicos.
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 pode ser necessária.
rivaroxaban: a coadministração de ritonavir e rivaroxaban resultou em um aumento da exposição de rivaroxaban podendo aumentar o risco de sangramentos.
avanafil: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de 50 mg de avanafil e 600 mg de ritonavir a cada 12 horas resultou em um aumento de aproximadamente 13 vezes e 2,4 vezes nas AUC_{inf} e C_{max} de avanafil respectivamente. A coadministração de ritonavir com avanafil não é recomendada.
sildenafila: para o tratamento da disfunção erétil, use a sildenafila 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 sildenafila aumente substancialmente as concentrações de sildenafila (aumento de 11 vezes na AUC) e possa resultar em aumento dos eventos adversos associados à sildenafila, incluindo hipotensão, síncope, alterações visuais e ereção prolongada.
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(veja Advertências e Precauções). Consulte as informações da bula de tadalafina quando esta for coadministrada com ritonavir em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.
teofilina: um estudo de farmacocinética demonstrou que a administração concomitante de ritonavir 500 mg a cada 12 horas e teofilina resultou em decréscimo de 43% na AUC da teofilina. Aumento da dosagem de teofilina pode ser necessário.
trazodona: o uso concomitante de ritonavir e trazodona pode aumentar a concentração de trazodona. Efeitos adversos como náuseas, vertigens , hipotensão e síncope foram observados. Se trazodona for prescrita com um inibidor de CYP3A4, como ritonavir, 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 (veja Advertências e Precauções).
varfarina: em um estudo farmacocinético, múltiplas doses de ritonavir (400 mg duas vezes ao dia) afetaram de modos diferentes as farmacocinéticas de dose única dos enantiômeros da varfarina. A AUC da S-varfarina foi afetada de modo variável pelo ritonavir, mas não foi estatisticamente significante. A AUC da menos potente R-varfarina foi reduzida em média 33% durante a

coadministração de ritonavir. A gama de efeitos da coadministração do ritonavir sobre a ação anticoagulante da varfarina é difícil de ser prevista com base nesses resultados farmacocinéticos. Recomenda-se controle inicial frequente do INR durante a coadministração de ritonavir e varfarina.
Agentes anticancerígenos (dasatinibe, nilotinibe, vincristina, vimblastina): as concentrações séricas podem aumentar quando houver coadministração com ritonavir, resultando em um possível aumento na incidência de eventos adversos.

Outras interações medicamentosas:

alprazolam: a coadministração de alprazolam e ritonavir resultou em uma redução nos valores da $C_{máx}$ média de alprazolam (16%), mas não nos valores médios da AUC (12%). Similarmente, 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 farmacocinéticos e farmacodinâmicos são inconsistentes com o efeito farmacológico do alprazolam. Estes resultados não foram considerados clinicamente significantes.
amprenavir: há dados na literatura mostrando que as concentrações do inibidor de protease do HIV amprenavir são aumentadas quando coadministrado com ritonavir.
bupropiona: bupropiona é originalmente metabolizada por CYP2B6. É esperado que a administração concomitante de bupropiona com doses repetidas de ritonavir reduza os níveis de bupropiona.
efavirenz: em indivíduos saudáveis recebendo 500 mg de ritonavir duas vezes ao dia concomitante com 600 mg de efavirenz uma vez ao dia, a AUC de efavirenz no estado de equilíbrio aumentou 21%. Foi observado um aumento concomitante na AUC de ritonavir em 17%.
ácido fusídico: presume-se que a administração concomitante de inibidores de proteases, incluindo ritonavir, com ácido fusídico resulte em aumento das concentrações tanto de ácido fusídico como do inibidor de protease no plasma (veja Contraindicações).
nelfinavir: as interações entre ritonavir e nelfinavir podem envolver tanto a inibição quanto a indução do sistema citocromo P_{450}. 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. Em um estudo de dez pacientes, a administração do nelfinavir na dose de 750 mg e ritonavir na dose de 400 mg duas vezes ao dia, resultou em aumentos discretos nos parâmetros do nelfinavir [AUC (160%), C_{max} (121%) e C_{min} (123%)] em relação aos dados disponíveis sobre a monoterapia com nelfinavir na dose de 750 mg três vezes ao dia. A AUC do M8 aumentou em 347%.

raltegravir: um estudo farmacocinético 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 de raltegravir C_{12h} m, AUC e C_{max} em 1%, 16% e 24%, respectivamente.

saquinavir: um estudo farmacocinético demonstrou que o ritonavir inibe extensamente o metabolismo do saquinavir resultando em concentrações plasmáticas do saquinavir muito aumentadas. Após aproximadamente 4 semanas de um regime combinado de saquinavir 400 ou 600 mg duas vezes ao dia (cápsulas de gelatina dura) com 400 ou 600 mg de ritonavir duas vezes ao dia, em pacientes infectados pelo HIV, os valores da AUC de saquinavir foram, no mínimo, 17 vezes maiores que os valores de AUC obtidos com saquinavir 600 mg três vezes ao dia sem ritonavir. 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. As exposições plasmáticas alcançadas com Invirase® (mesilato de saquinavir em cápsula gelatinosa dura, 400 mg duas vezes ao dia) e ritonavir (400 mg duas vezes ao dia) são similares às atingidas com Fortovase® (saquinavir cápsula gelatinosa mole, 400 mg duas vezes ao dia) e ritonavir (400 mg duas vezes ao dia).

sulfametoxazol/trimetoprima: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de ritonavir 500 mg a cada 12 horas e sulfametoxazol/ trimetoprima resultou em um decréscimo de 20% na AUC do sulfametoxazol e aumento de 20% na AUC da trimetoprima. Pode não ser necessário ajuste de dosagem.

zidovudina (AZT): um estudo de farmacocinética mostrou que a administração concomitante de ritonavir 300 mg a cada 6 horas e zidovudina 200 mg a cada 8 horas resultou em uma diminuição na $C_{máx}$ da zidovudina de 27% e na AUC de 25%. 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.

Tabela 2
Efeitos na AUC e $C_{máx}$ na coadministração de ritonavir e outros fármacos

Fármaco	Dosagem de ritonavir	n	AUC % (95% de intervalo de confiança)	$C_{máx}$ (95% de intervalo de confiança)
Claritromicina 500 mg 12/12 h por 4 dias	200 mg 8/8 h por 4 dias	22	↑ 12% (2,23%)	↑ 15% (2,28%)
Didanosina 200 mg 12/12 h por 4 dias	600 mg 12/12 h por 4 dias	12	↔	↔
Fluconazol 400 mg/1º dia e 200 mg/dia por 4 dias	200 mg 6/6 h por 4 dias	8	↑ 12% (5,20%)	↑ 15% (7,22%)
Fluoxetina 30 mg 12/12 h por 8 dias	600 mg dose única	16	↑ 19% (7,34%)	↔
Rifampima 600 mg ou 300 mg/dia por 10 dias	500 mg 12/12 h por 20 dias	7,9*	↓ 35% (7,55%)	↓ 25% (-5,46%)
Zidovudina 200 mg 8/8 h por 4 dias	300 mg 6/6 h por 4 dias	10	↔	↔

↑ indica “aumento”
↓ indica “redução”
↔ indica “sem alterações”
* Desenho de grupo paralelo, indivíduos recebendo regimes de combinação e controle, respectivamente.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Tabela 3
Efeitos esperados dos fármacos coadministrados com ritonavir

Categoria do fármaco	Contraindicações	Grande[1] ↑ AUC[2]	Moderado[1] ↑ AUC[2]	Moderado[1] ↑ ou ↓ AUC[2]	Efeito desconhecido	Possível ↓ AUC[2]
Analgésicos, narcóticos		alfentanila fentanila	hidrocodona oxicodona propoxifeno tramadol		levometadil	codeína hidromorfona meperidina* metadona* morfina
Analgésicos, não esteroidais				diclofenaco flurbiprofeno ibuprofeno indometacina piroxicam	nabumetona sulindac	cetoprofeno cetorolac naproxeno
Antiarrítmicos	amiodarona encainida flecainida propafenona quinidina	lidocaína	disopramida mexiletina		tocainida[11]	
Antiasmáticos						teofilina*
Antibióticos, macrolídeos		eritromicina	claritromicina*			
Antibióticos, esteroidais	ácido fusídico					
Anticonvulsivantes		carbamazepina	clonazepam etossuximida		fenobarbital	divalproato lamotrigina fenitoína
Antidepressivos, tricíclicos			amitriptilina clomipramina desipramina* imipramina maprotilina nortriptilina trimipramina		doxepina[11]	
Antidepressivos, não tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina		nefazodona sertralina	fluoxetina paroxetina trazodona* vanlafaxina		fluvoxamina	bupropiona
Antidiarréicos						difenoxilato loperamida
Antieméticos e procinéticos	cisaprida		dronabinol ondansetrona		proclorperazina[11] prometazina[11]	metoclopramida
Agentes antifúngicos	voriconazol	itraconazol cetoconazol* miconazol				
Antigotoso		colchicina				
Anti-histamínicos	astemizol terfenadina	loratadina				
Anti-hipertensivos	alfuzosina	bosentana		losartana	doxazosina[11] prazosina[11] terazosina[11]	
Antimicobacterianos		rifabutina*			etionamida	
Antiparasitários		quinina		proguanila	albendazol cloroquina metronidazol primaquina pirimetamina trimetrexato	atovaquona
Antipsicótico	blonanserina					
Agentes antiúlcera				lansoprazol omeprazol		
Betabloqueadores			metoprolol	propranolol	betaxolol[11]	

			penbutolol pindolol timolol			
Agonista beta-adrenérgico de ação prolongada	salmeterol					
Bloqueadores de canal de cálcio	bepridil	amlodipina diltiazem felodipina isradipina nicardipina nifedipina nimodipina nisoldipina nitrendipina verapamil				
Agentes quimioterápicos (câncer)		tamoxifeno dasatiniba nilotiniba	etoposida paclitaxel vinblastina vincristina	ciclofosfamida[3] ifosfamida[3]	daunorrubicina[11] doxorrubicina[11]	
Alcalóides de Ergot e derivados	diidroergotamina ergonovina[11] ergotamina metilergonovina[11]	bromocriptina			metilsergida[11]	
Agentes hemorreológicos					pentoxifilina	
Produtos fitoterápicos	erva-de-São-João					
Agentes antirretrovirais		atazanavir darunavir (fos)amprenavir indinavir* saquinavir* tipranavir	maraviroque		nevirapina[11]	
Hipoglicemiantes				glimepirida glipizida gliburrida tolbutamida		
Hipolipidêmicos	lovastatina sinvastatina	atorvastatina	rosuvastatina		genfibrozila	Clofibrato
Imunossupressores		ciclosporina everolimus[11] tacrolimus sirolimus (rapamicina)				
Neurolépticos	pimozida		clorpromazina haloperidol perfenazina risperidona tioridazina			clozapina
Inibidores da PDE5	sildenafila indicado na HAP	avanafil sildenafila indicado na DE tadalafila vardenafila				
Sedativos/ hipnóticos	midazolam triazolam	buspirona	clorazepato diazepam estazolam flurazepam zolpidem			lorazepam oxazepam propofol temazepam
Esteróides		dexametasona fluticasona*	prednisona			etinilestradiol*
Estimulantes			dexfenfluramina metanfetamina		metilfenidato	

[1] Grande => 3X; Moderado = 1,5 – 3X.
[2] AUC = área sobre a curva da concentração plasmática-tempo, uma medição da exposição do fármaco.
[3] Um aumento na AUC da ciclofosfamida e ifosfamida, ambas ativadas por CYP, pode corresponder a uma redução na AUC do(s) metabólito(s) ativo(s) e uma possível redução na eficácia destes fármacos.
[11] Um possível aumento na concentração é mais provável quando combinado com ritonavir.
* Estudo clínico de interação medicamentosa foi realizado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura entre 2 e 8°C (refrigeração) e proteger da luz e umidade. É importante manter NORVIR® (ritonavir) cápsulas no frasco de origem. Não deve ser transferido para outra embalagem.

NORVIR® (ritonavir) cápsulas não deve ser exposto a temperaturas extremas (não deve, por exemplo, ser guardado no freezer ou deixado exposto ao sol).

Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

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
NORVIR® (ritonavir) cápsulas apresenta-se em cápsulas brancas, e oblongas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Diretrizes Gerais de Dosagem: 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.

NORVIR® (ritonavir) cápsulas deve ser administrado por via oral, de preferência com alimentos.

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

Posologia

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Adultos

A dose recomendada de NORVIR® (ritonavir) cápsulas é de 600 mg (6 cápsulas) duas vezes por dia.

A utilização de um esquema de titulação de doses pode ajudar a reduzir os eventos adversos decorrentes do tratamento, mantendo níveis plasmáticos adequados de ritonavir. NORVIR® (ritonavir) deve ser iniciado com doses de, no mínimo, 300 mg (3 cápsulas) duas vezes ao dia durante período de três dias, com incrementos de 100 mg (1 cápsula) duas vezes ao dia, até atingir a dose máxima diária de 600 mg (6 cápsulas) duas vezes ao dia, ou seja, 1.200 mg (12 cápsulas) totais por dia, em um período não superior a 14 dias. Os pacientes devem ser informados de que os eventos adversos frequentemente observados no início do tratamento, como distúrbios gastrintestinais leves a moderados e parestesia, podem diminuir com a continuidade do tratamento. Os pacientes não devem ser mantidos com dose de 300 mg (3 cápsulas) duas vezes ao dia por mais de três dias.

Esquemas combinados de inibidores de protease

O ritonavir inibe extensamente o metabolismo da maioria dos inibidores de protease disponíveis. Portanto, qualquer consideração de tratamento combinado com ritonavir deve levar em consideração a interação farmacocinética e os dados de segurança dos agentes envolvidos. Há extensa resistência cruzada nesta classe de agentes. Deve-se considerar a combinação de dois inibidores de protease com menor padrão superposto de resistência. O uso do ritonavir em tais esquemas deve ser orientado por esses fatores.

Crianças

NORVIR® (ritonavir) deve ser utilizado em combinação com outros agentes antirretrovirais.

A dose recomendada de ritonavir em crianças com mais de 1 mês de idade é de 350 a 400 mg/m^2 de superfície corporal, por via oral, duas vezes por dia e não deve exceder 600 mg (6 cápsulas) duas vezes por dia. NORVIR® (ritonavir) deve ser iniciado com doses duas vezes ao dia de 250 mg/m^2 e incrementos de 50 mg/m^2 em cada dose, em intervalos de 2 a 3 dias. Se os pacientes não tolerarem a dose máxima diária devido às reações adversas, a dose máxima tolerada deve ser utilizada como tratamento de manutenção, em combinação com outros agentes antirretrovirais.

NORVIR® (ritonavir) cápsulas pode ser utilizado por crianças acima de 01 mês de idade capazes de deglutir cápsulas. Fica a critério do profissional prescritor a escolha pela apresentação que mais se adequa ao paciente pediátrico.

POSOLOGIA PEDIÁTRICA

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 cápsula)
0,50	1,6 mL** (125 mg)	1,9 mL** (150 mg)	2,2 mL** (175 mg)	2,5 mL ** (200 mg, 2 cápsulas)
0,75	2,3 mL** (187,5 mg)	2,8 mL** (225 mg)	3,3 mL ** (262,5 mg)	3,75 mL** (300 mg, 3 cápsulas)
1,00	3,1 mL** (250 mg)	3,75 mL ** (300 mg)	4,4 mL** (350 mg)	5 mL** (400 mg, 4 cápsulas)
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 cápsulas)
1,50	4,7 mL** (375 mg)	5,6 mL** (450 mg)	6,6 mL** (525 mg)	7,5 mL ** (600 mg, 6 cápsulas)

*A área de superfície corporal (ASC) pode ser calculada com a seguinte equação: ASC (m^2) = [Altura (cm) X peso (kg) / 3600]$^{1/2}$
** volumes referentes à apresentação solução oral

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 (>1/10):

Alterações do sistema nervoso: disgeusia, cefaléia e parestesia.
Alterações gastrintestinais: diarréia, náusea, parestesia oral e vômito.
Gerais: fadiga.

Reações adversas comuns (>1/100 e <1/10):

Alterações laboratoriais: aumento sanguíneo de triglicérides, teste de função hepática anormal.
Alterações sanguíneas e linfáticas: linfadenopatia.
Alterações do sistema nervoso: distúrbio de atenção, tontura, hiperestesia, hipoestesia, hiporreflexia, neuropatia periférica, sonolência e tremor.
Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais: dispnéia, tosse, dor orofaríngea, irritação na garganta.
Alterações gastrintestinais: desconforto abdominal, distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior, fezes alteradas, constipação, boca seca, dispepsia, eructação, flatulência e hipoestesia oral.
Alterações renais e urinárias: disúria.
Alterações na pele e tecido subcutâneo: hiperidrose, suores noturnos, prurido, rash, rash maculopapular, rash papular e sensação de queimação na pele.
Alterações metabólicas e nutricionais: diminuição do apetite e hipertrigliceridemia, perda de peso.
Alterações músculoesqueléticas e de articulações: artralgia, espasmos musculares e mialgia.
Infestações e infecções: faringite.
Alterações vasculares: rubor, fogachos (ondas de calor).
Gerais: astenia, calafrios, calor, indisposição, edema periférico, dor e febre.
Alterações psiquiátricas: ansiedade, depressão e insônia.

Reações adversas incomuns (>1/1000 e <1/100):

Alterações laboratoriais:, anormalidade de enzimas hepáticas.
Alterações cardíacas: palpitações, taquicardia sinusal, taquicardia, aumento do fluxo cardíaco.
Alterações sanguíneas e linfáticas: anemia, neutropenia e trombocitopenia.
Alterações do sistema nervoso: ageusia, amnésia, alterações de equilíbrio, descoordenação, vertigem postural, hipogeusia, danos mentais, parosmia, pré-síncope, hiperatividade psicomotora, síncope, alteração no campo visual.
Alterações visuais: visão anormal, dor ocular, uveíte, acuracidade visual diminuída, visão turva, prejuízo visual.
Alterações do ouvido e labirinto: desconforto auricular, dor de ouvido, zumbido e vertigem.
Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais: garganta seca, soluços, dificuldade de respirar, roncos no peito, alterações respiratórias.
Alterações gastrintestinais: estomatite aftosa, quelite, colite, disfagia, desconforto epigástrico, fezes pálidas, gastrite, hipermotilidade gastrintestinal, sons gastrintestinais anormais, doença do refluxo gastroesofágico, gengivite,

glossodinia, hematoquesia, hemorróida, ulcerações na boca, dor esofágica, proctalgia, tentativa de vômito sem êxito e estomatite.
Alterações renais e urinárias: noctúria, polaquiúria e poliúria.
Alterações na pele e tecido subcutâneo: acne, suor frio, pele seca, eczema, eritema, petéquia, reação de fotossensibilidade, rash eritematoso, rash macular, rash pruriginoso, seborréia, esfoliação da pele, irritação da pele, aquecimento da pele e urticária.
Alterações metabólicas e nutricionais: desidratação e diabetes mellitus.
Alterações músculo-esqueléticas e de articulações: dor nas costas, dor na costela, rigidez na articulação, inchaço na articulação, espasmo muscular, fraqueza muscular, rigidez músculo-esquelética, dor no pescoço e sensação de peso.
Infestações e infecções: foliculite, rinite, sinusite e infecção viral.
Alterações vasculares: frieza periférica.
Alterações do sistema imune: hipersensibilidade.
Gerais: desconforto no peito, dor torácica, desconforto, frio, nervosismo, modo de andar anormal, síndrome gripal, irritabilidade, delicadeza e sede, aumento da temperatura corpórea.
Alterações hepatobiliares: hepatite, hepatomegalia, hepatotoxicidade e amolecimento do fígado.
Alterações do sistema reprodutivo e mamas: disfunção erétil e alterações penianas.
Alterações psiquiátricas: alterações nos sonhos, agitação, confusão, desorientação, euforia, alucinações, diminuição da libido, nervosismo e alterações de sono.
Danos, envenenamento e complicações de procedimento: contusão e queimadura de sol.
Procedimentos médicos e cirúrgicos: vasodilatação.

Reações adversas raras (>1/10000 e <1/1000):

Alterações laboratoriais e investigações: diminuição da hemoglobina e exames neurológicos anormais.
Alterações sanguíneas e linfáticas: linfadenite e linfocitose.
Alterações do sistema nervoso: ataxia, alterações cognitivas, convulsão, convulsão do tipo Grande Mal, enxaqueca, contrações musculares involuntárias, neuralgia, paralisia, sono de baixa qualidade e sedação.
Alterações visuais: blefarite, diplopia, irite, fotofobia e escotoma cintilante.
Alterações do ouvido e labirinto: hipoacusia.
Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais: broncoespasmo, epistaxe, hipoventilação, distúrbio pulmonar, congestão nasal, edema faríngeo, congestão sinusal e espirros.
Alterações gastrintestinais: prurido anal, distúrbio retal, doença de Crohn, diarréia sanguinolenta, fezes sem cor, distúrbio gastrintestinal, hipercloridria,

edema e inchaço dos lábios, ulceração labial, esofagite, pancreatite, incapacidade de defecar e ulceração lingual.
Alterações renais e urinárias: hematúria, nefrolitíase e insuficiência renal.
Alterações da pele e tecido subcutâneo: dermatite, dermatite acneiforme, dermatite de contato, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, equimose, rash esfoliativo, edema periorbital, psoríase, rash folicular, rash vesicular, rosácea, dermatite seborréica, edema facial, telangiectasia.
Alterações metabólicas e nutricionais: hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperlipemia, hipovitaminose, polidipsia.
Alterações músculo-esqueléticas e de articulações: artropatia, miosite e dor mandibular.
Infestações e infecções: gastroenterite, hepatite infecciosa, síndrome gripal, abscesso dentário e uretrite.
Alterações vasculares: hipotensão, hipotensão postural, distúrbio vascular periférico.
Gerais: edema.
Alterações hepatobiliares: colangite.
Alterações psiquiátricas: alterações de ciclotimia, alterações emocionais, perda de libido, depressão maior, pesadelos, inquietação, inibição sexual, terror noturno, alteração do pensamento e tiques.
Danos, envenenamento e complicações de procedimento: quedas e ferimentos acidentais.

Experiência pós-comercialização:
Os seguintes eventos foram relatados durante o período de comercialização de NORVIR® (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 gastrintestinais, e algumas vezes resultando em hipotensão, síncope ou insuficiência renal. Síncope, hipotensão ortostática e insuficiência renal também foram relatadas sem evidência de desidratação.
Alterações cardíacas: há relatos de infarto do miocárdio.
Alterações do sistema reprodutor: menorragia.
Alterações de pele e tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica.

Na Tabela 4 estão relacionadas as alterações de parâmetros laboratoriais ocorridas em pacientes adultos tratados com ritonavir, independentemente da comprovação de relação causa/efeito. A maioria dos pacientes recebia outros medicamentos concomitantes.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Tabela 4
Pacientes adultos que ultrapassaram o limite nos parâmetros bioquímicos ou hematológicos em Estudos combinados de Fase II/III

Parâmetro	Em relação aos limites normais	n	%
Bioquímica			
Glicose	(alto) > 250 mg/ dL	6	1
Glicose	(baixo) < 40 mg/ dL	1	< 1
Uréia	(alto) > 120 mg/ dL	0	0
Creatinina	(alto) > 3,6 mg/ dL	1	< 1
Ácido úrico	(alto) > 12 mg/ dL	20	2
Sódio	(alto) > 157 mEq/ L	2	< 1
Sódio	(baixo) < 123 mEq/ L	2	< 1
Potássio	(alto) > 6 mEq/ L	5	< 1
Potássio	(baixo) < 3 mEq/ L	15	2
Cloreto	(alto) > 122 mEq/ L	4	< 1
Cloreto	(baixo) < 84 mEq/ L	1	< 1
Cálcio total	(alto) > 12,6 mEq/ L	1	< 1
Cálcio total	(baixo) < 6,9 mEq/ L	8	1
Fósforo inorgânico	(alto) > 7,0 mg/ dL	1	< 1
Fósforo inorgânico	(baixo) < 1,4 mg/ dL	0	0
Magnésio	(alto) > 2,9 mEq/ L	10	1
Magnésio	(baixo) < 1,0 mEq/ L	5	<1
Albumina	(alto) > 6,7 g/ dL	0	0
Albumina	(baixo) < 2 g/ dL	2	< 1
Bilirrubina total	(alto) > 3,6 mg/ dL	11	1
Fosfatase alcalina	(alto) > 550 UI/ L	10	1
TGO (AST)	(alto) > 180 UI/ L	37	4
TGP (ALT)	(alto) > 215 UI/ L	53	6
LDH	(alto) > 1170 UI/ L	5	<1
GGT	(alto) >300 UI/ L	102	12
Colesterol	(alto) > 5 x LSN[1]	0	0
Triglicérides	(alto) > 1500 mg/ dL	69	7
Amilase	(alto) > 2 x LSN[1]	20	2
Creatinafosfoquinase (CPK)	(alto) > 1000 UI/ L	71	8

Hematologia			
Hemoglobina	(alto) > 21 g/ dL	0	0
Hemoglobina	(baixo) < 8 g/ dL	23	3
Hematócrito	(baixo) < 30%	77	8
Eritrócitos	(baixo) < $3x10^{12}$/ L	89	9,5
Leucócitos	(alto) > $25x10^{9}$/ L	8	1
Leucócitos	(baixo) < $2,5x10^{9}$/ L	146	16
Plaquetas	(baixo) < $20x10^{9}$/ L	4	< 1
Neutrófilos	(alto) > $20x10^{9}$/ L	9	1
Neutrófilos	(baixo) ≤ $0,5x10^{9}$/ L	25	3
Eosinófilos	(alto) > $1,0x10^{9}$/ L	15	2
Tempo de protrombina	(alto) > 1,5 x LSN[1]	6	1
Tempo de tromboplastina parcial ativada	(alto) > 2,3 x LSN[1]	3	< 1

[1]LSN = Limite superior da normalidade

Pacientes Pediátricos

Eventos Adversos Emergentes com o Tratamento
O ritonavir foi estudado em 265 pacientes pediátricos com idades entre 1 mês e 21 anos. O perfil de eventos adversos observado durante os estudos clínicos pediátricos foi similar àquele de pacientes adultos.
Vômito , diarréia e erupção cutânea/alergia foram os únicos eventos adversos clínicos relacionados à droga de intensidade moderada a grave observados em >2% dos pacientes pediátricos registrados em estudos clínicos do ritonavir.

Anormalidades Laboratoriais
As seguintes anormalidades laboratoriais classe 3-4 ocorreram em mais de 3% dos pacientes pediátricos que receberam tratamento com ritonavir, seja sozinho ou combinado com inibidores da transcriptase reversa: neutropenia (9%), hiperamilasemia (7%), trombocitopenia (5%), anemia (4%), e AST elevada (3%).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

10. SUPERDOSE

A experiência humana de superdosagem aguda com ritonavir é limitada. Um paciente em um ensaio clínico ingeriu 1500 mg/dia de ritonavir durante 2 dias e relatou parestesia, que regrediu depois que a dose foi reduzida. Um caso de insuficiência renal com eosinofilia foi relatada com superdosagem de ritonavir no período da pós comercialização.

O ritonavir tem baixa ordem de toxicidade aguda quando administrado oralmente. A DL_{50} foi determinada como sendo maior que 2500 mg/kg, tanto em ratos quanto em camundongos. O nível de dose sem efeito foi de 200 mg/kg em camundongos e de 250 mg/kg em ratos.

Tratamento da superdosagem
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 intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0204

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: Catalent Pharma Solutions, LLC
St. Petersburg, FL – E.U.A.

Embalado (frasco) por: AbbVie Inc.
N Waukegan Rd, IL – E.U.A.

Importado e embalado (cartucho) por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735 – São Paulo - SP

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905
Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

CNPJ: 56.998.701/0001-16

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/02/2013.