

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ritonavir Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de ritonavir.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color blanco a blanco pálido, con forma de cápsula, con unas dimensiones de aproximadamente 17,1 mm de largo y 9,1 mm de ancho, marcado con “H” en una cara y “R9” por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ritonavir está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 (adultos y niños de 2 años y mayores).

4.2. Posología y forma de administración

Ritonavir debe ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH. Ritonavir comprimidos recubiertos con película se administra por vía oral y se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2).

Ritonavir Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película debe tragarse entero sin masticar, romper o machacar.

Posología

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

Cuando se utiliza ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa (IP), se debe consultar la ficha técnica para cada inhibidor de la proteasa en particular.

Los siguientes inhibidores de la proteasa del VIH-1 han sido aprobados para utilizarse en combinación con ritonavir como potenciador farmacocinético a las siguientes dosis.

Adultos:

Amprenavir 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Atazanavir 300 mg una vez al día con 100 mg una vez al día de ritonavir.

Fosamprenavir 700 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Lopinavir co-formulado con ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg u 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1.000 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día en pacientes tratados previamente con tratamiento antirretroviral (TAR). Iniciar el tratamiento con saquinavir 500 mg dos veces al día junto con ritonavir 100 mg dos veces al día durante los 7 primeros días, después saquinavir 1000 mg dos veces al día junto con ritonavir 100 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento TAR previo.

Tipranavir 500 mg dos veces al día con 200 mg de ritonavir dos veces al día (no debe usarse tipranavir con ritonavir en pacientes sin tratamiento previo).

Darunavir 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día en pacientes tratados previamente con tratamiento antirretroviral (TAR). Se puede usar darunavir 800 mg una vez al día junto con 100 mg de ritonavir una vez al día en algunos pacientes con TAR previo. Consulte la ficha técnica de darunavir para mayor información sobre la administración una vez al día en pacientes con TAR previa.

Darunavir 800 mg una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes no tratados previamente con TAR.

Niños y adolescentes: Se recomienda el uso de ritonavir en niños a partir de 2 años de edad. Para mayor información sobre las recomendaciones de dosificación, consulte la ficha técnica de otros inhibidores de proteasa aprobados para la coadministración con ritonavir.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Dado que ritonavir se metaboliza principalmente en el hígado, es posible que su uso con cautela como potenciador farmacocinético sea adecuado en pacientes con insuficiencia renal, dependiendo del inhibidor de proteasa específico que se le coadministre. Sin embargo, ya que el aclaramiento renal de ritonavir es inapreciable, no se espera un descenso en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Para una información más específica sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal, consultar la ficha técnica del inhibidor de proteasa coadministrado.

Insuficiencia hepática: No se debe administrar ritonavir como potenciador farmacocinético a pacientes que tengan descompensada la función hepática (ver sección 4.3). En ausencia de estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave estable (Child Pugh Grado C) no descompensada, se debe tener cuidado cuando ritonavir se utilice como potenciador farmacocinético ya que se puede producir un aumento de los niveles del IP coadministrado. Las recomendaciones específicas para el uso de ritonavir como potenciador farmacocinético en pacientes con deterioro de la función hepática dependen del tipo de IP que se coadministre. Debe revisarse la ficha técnica del IP coadministrado para obtener información específica de la dosificación en esta población de pacientes.

Ritonavir dosificado como agente antirretroviral

Adultos: la dosis recomendada de Ritonavir Accord es de 600 mg (6 comprimidos) dos veces al día (total de 1.200 mg al día) por vía oral.

Al inicio del tratamiento el aumento gradual de la dosis de ritonavir puede ayudar a mejorar la tolerancia. Se debe iniciar el tratamiento con 300 mg (3 comprimidos) dos veces al día durante 3 días, aumentando a incrementos de 100 mg (1 comprimido) dos veces al día, hasta alcanzar la dosis de 600 mg dos veces al día, en un periodo no superior a 14 días. Los pacientes no deben estar más de 3 días con un tratamiento de 300 mg dos veces al día.

Niños y adolescentes (niños de 2 años en adelante): la dosis recomendada de ritonavir en niños es de 350 mg/m² dos veces al día, por vía oral, sin sobrepasar 600 mg dos veces al día. Se debe iniciar el tratamiento con ritonavir con 250 mg/m² y aumentar la dosis cada 2 o 3 días a intervalos de 50 mg/m² dos veces al día (Otras formas farmacéuticas/dosis pueden ser más apropiadas para la administración a este grupo de población).

Para niños de mayor edad puede ser viable sustituir los comprimidos por la dosis de mantenimiento del polvo para suspensión oral.

Dosis de conversión para niños de polvo para suspensión oral a comprimidos

Dosis de solución oral	Dosis de comprimido
176 mg (17,6 ml) dos veces al día	200 mg por la mañana y 200 mg por la tarde
262,5 mg (26,4 ml) dos veces al día	300 mg por la mañana y 300 mg por la tarde
350 mg (35,0 ml) dos veces al día	400 mg por la mañana y 300 mg por la noche
438 mg (43,8 ml) dos veces al día	500 mg por la mañana y 400 mg por la tarde
526 mg (52,6 ml) dos veces al día	500 mg por la mañana y 500 mg por la tarde

Ritonavir no está recomendado en niños menores de 2 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: Los datos farmacocinéticos indicaron que no es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal: Actualmente, no existen datos específicos en este grupo de pacientes, por lo que no es posible recomendar una posología específica. El aclaramiento renal de ritonavir es insignificante, por lo tanto no se espera un descenso del aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Ya que ritonavir se liga en elevada proporción a proteínas, es poco probable que se elimine significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática: Ritonavir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Los datos farmacocinéticos indican que no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático medio a moderado (ver sección 5.2). Ritonavir no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Ritonavir en niños menores a 2 años no ha sido establecida. Los datos actualmente disponibles se encuentran descritos en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación de dosis.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Cuando se utilice ritonavir como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de proteasa, consultar la ficha técnica del inhibidor de proteasa coadministrado en relación con las contraindicaciones.

No se debe administrar Ritonavir como potenciador farmacocinético ni como agente antirretroviral en pacientes con la función hepática descompensada.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de las biotransformaciones mediadas por CYP3A y CYP2D6. Los siguientes medicamentos están contraindicados

cuando se utilizan en combinación con ritonavir y a menos que se indique lo contrario, las contraindicaciones se basan en la capacidad del ritonavir para inhibir el metabolismo del medicamento coadministrado, que da lugar a un aumento de la exposición al medicamento coadministrado y del riesgo de sufrir reacciones adversas clínicamente significativas.

El efecto modulador enzimático del ritonavir puede ser dosis dependiente. Para algunos productos, las contraindicaciones pueden ser de mayor importancia cuando el ritonavir se utiliza como agente antirretroviral que al utilizarse como potenciador farmacocinético (por ejemplo. rifabutina y voriconazol):

Clase terapéutica	Medicamento	Motivo de la contraindicación
Aumento o disminución de los niveles del medicamento concomitante		
Antagonista de α_1 adrenoreceptores	Alfuzosina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina que puede producir hipotensión severa (ver sección 4.5).
Analgésicos	Petidina, piroxicam, propoxifeno	Aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno. Consecuente aumento del riesgo de depresión respiratoria grave o alteraciones hematológicas, u otras reacciones adversas graves de estos agentes.
Antianginosos	Ranolazina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ranolazina que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5).
Anticancerosos	Neratinib	Aumento de las concentraciones de neratinib que puede aumentar el riesgo de reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluido hepatotoxicidad (ver sección 4.5)
	Venetoclax	Aumento de las concentraciones plasmáticas de venetoclax. Aumento del riesgo de síndrome de lisis de tumor a la dosis de iniciación y durante la fase de ajuste de la dosis (ver sección 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina.	Aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina. Consecuente aumento del riesgo de arritmias u otras reacciones adversas graves de estos agentes.
Antibiótico	Ácido fusídico	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico y ritonavir.
Antifúngicos	Voriconazol	El uso concomitante de ritonavir (400 mg dos veces o más al día) y el voriconazol está contraindicado debido a un descenso en las

		concentraciones plasmáticas de voriconazol y una posible pérdida del efecto (ver sección 4.5).
Antigotosos	Colchicina	Potencial aparición de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y /o hepática (ver las secciones 4.4 y 4.5).
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina. Consecuente aumento del riesgo de sufrir arritmias graves provocadas por estos agentes.
Antimicobacterianos	Rifabutina	Uso concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral (600 mg dos veces al día) y rifabutina debido a un aumento de las concentraciones séricas de rifabutina y el riesgo de reacciones adversas graves incluyendo uveitis (ver sección 4.4). Las recomendaciones de uso de ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético con rifabutina se indica en la sección 4.5.
Antipsicóticos/Neurolépticos	Lurasidona	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lurasidona que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5).
	Clozapina, pimozida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina y pimozida. Consecuente aumento del riesgo de alteraciones hematológicas graves, u otras reacciones adversas graves debido a estos agentes.
	Quetiapina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede inducir al coma. La administración concomitante de quetiapina está contraindicado (ver sección 4.5).
Derivados ergóticos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina.	Aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados del cornezuelo que producen toxicidad aguda, incluyendo vasoespasmo e isquemia.
Agente que actúa sobre la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Consecuente aumento del riesgo de aparición de arritmias graves debidas a este agente.
Agentes modificadores de los lípidos		

Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina; Consecuente aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis (ver sección 4.5)
Inhibidores de la proteína transportadora de triglicéridos microsomales (MTTP)	Lomitapida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lomitapida (ver sección 4.5)
Inhibidores de la PDE5	Avanafil	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafil (ver secciones 4.4 y 4.5)
	Sildenafil	Solamente está contraindicado cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil. Consecuente aumento del potencial de reacciones adversas asociadas al sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope). Para la coadministración con Sildenafil en pacientes con disfunción eréctil, ver secciones 4.4 y 4.5.
	Vardenafil	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vardenafil (ver secciones 4.4 y 4.5).
Sedantes, hipnóticos	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral, y triazolam	Aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral, y triazolam. Consecuente aumento del riesgo de sedación excesiva y depresión respiratoria causada por estos agentes. (Para las precauciones con midazolam parenteral, ver sección 4.5).
Descenso del nivel de ritonavir		
Preparados de herboristería	Hierba de San Juan	Preparados vegetales que contengan hipérico hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) debido al riesgo del descenso plasmático de la concentración y eficacia de ritonavir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ritonavir no cura la infección por VIH-1 o SIDA. Los pacientes que reciben ritonavir o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones asociadas a la infección por VIH.

A pesar de que se ha comprobado que una eficiente supresión viral con tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Cuando se utiliza ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa, deben tenerse en cuenta todas las advertencias y precauciones importantes asociadas al uso de estos inhibidores de proteasa, por lo que debe consultarse la ficha técnica del inhibidor de la proteasa específico.

Dosificación de ritonavir como agente retroviral o como potenciador farmacocinético

Pacientes con diarrea crónica o síndrome de malaabsorción: Se recomienda una monitorización adicional cuando se produce diarrea. La frecuencia relativamente alta de diarrea durante el tratamiento con ritonavir puede comprometer su absorción y eficacia (debido al reducido cumplimiento) del ritonavir u otros medicamentos asociados. Vómitos persistentes e intensos y/o diarrea asociados al uso de ritonavir pueden comprometer también la función renal. Es aconsejable monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Hemofilia: Hay informes de un aumento de hemorragias, incluyendo hematomas espontáneos de la piel y hemartrosis, en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes se administró Factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con inhibidores de proteasa o se retomó en el caso de que se hubiera interrumpido. Se asoció una relación causal, aunque el mecanismo de acción no ha sido dilucidado. Los pacientes hemofílicos por lo tanto deben ser advertidos de un posible aumento del sangrado.

Peso y parámetros metabólicos: Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Pancreatitis: Debe considerarse la pancreatitis si aparecieran síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o alteraciones en los valores de laboratorio (tales como aumento de la lipasa sérica o los valores de amilasa), que sugieran la aparición de pancreatitis. Los pacientes que presenten estos síntomas deben ser evaluados y si se diagnostica pancreatitis deberá interrumpirse el tratamiento con Ritonavir Accord (ver sección 4.8).

Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune: Cuando se instaure una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Deberá evaluarse cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) en el marco de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado de inicio es más variable y puede ocurrir algunos meses después del inicio del tratamiento.

Enfermedad hepática: No se debe administrar ritonavir a pacientes con la función hepática descompensada ver sección 4.2. Los pacientes con hepatitis crónica B o C y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar la información relevante del producto para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Insuficiencia renal: Como el aclaramiento renal del ritonavir es insignificante, no se espera un descenso del aclaramiento corporal en pacientes con insuficiencia renal (ver también la sección 4.2).

Se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi) con el uso de tenofovir disoproxil fumarato (DF) en la práctica clínica (ver sección 4.8).

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Prolongación del intervalo PR: Se ha observado que ritonavir produce una prolongación moderada y asintomática del intervalo PR en algunos pacientes sanos. De forma rara se han notificado raros casos de bloqueo atrioventricular de 2º ó 3º grado en pacientes en tratamiento con ritonavir con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo PR (como verapamilo o atazanavir). Ritonavir Accord se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

Interacciones con otros medicamentos

Dosificación de ritonavir como agente antirretroviral

Las siguientes advertencias y precauciones deberán tenerse en cuenta cuando se utilice ritonavir como agente antirretroviral. Cuando se utilice ritonavir como potenciador farmacocinético a dosis de 100 mg y 200 mg estas advertencias y precauciones no serán aplicables. Cuando ritonavir se utiliza como potenciador farmacocinético, deberán considerarse todas las advertencias y precauciones relevantes para el inhibidor de la proteasa específico, por lo tanto se debe consultar la sección 4.4 de la ficha técnica del particular inhibidor de la proteasa para determinar si es aplicable la siguiente información.

Inhibidores de la PDE5: Deberá prestarse especial atención cuando se prescriba sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que estén tomando ritonavir. De la coadministración de ritonavir con estos medicamentos se espera un aumento sustancial de sus concentraciones y como resultado reacciones adversas asociadas tales como hipotensión y erección prolongada (ver sección 4.5).

El uso concomitante de avanafil o vardenafil con ritonavir está contraindicado. El uso concomitante de sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-Co A reductasa: Los inhibidores de la HMG-Co A reductasa simvastatina y lovastatina son altamente dependientes de CYP3A para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de ritonavir con simvastatina o lovastatina debido a un aumento del riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiólisis. También se debe tener precaución y considerar dosis reducidas si se utiliza ritonavir en combinación con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor medida por la CYP3A. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende de CYP3A, se ha observado un incremento en la exposición a rosuvastatina cuando se administra de forma concomitante con ritonavir. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede deberse a la inhibición del sistema de transporte. Cuando se utiliza ritonavir dosificado como un potenciador farmacocinético o como un agente antirretroviral, se deben administrar las dosis más bajas de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no depende

de CYP3A, por lo que no se esperan interacciones con ritonavir. Si está indicado el tratamiento con Inhibidores de la HMG-Co A reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Colchicina

Se han notificado interacciones medicamentosas mortales y potencialmente mortales en pacientes tratados con colchicina y con potentes inhibidores de CYP3A, como ritonavir (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Digoxina: Deberá prestarse especial atención cuando se prescribe ritonavir con digoxina, ya que de la coadministración se espera un aumento de los niveles de digoxina. El aumento de los niveles de digoxina puede disminuir con el tiempo (ver sección 4.5).

En aquellos pacientes que estén tomando digoxina cuando se inicie el tratamiento con ritonavir, la dosis de digoxina debe reducirse a la mitad de la dosis normal y debe realizarse un seguimiento mayor que el habitual durante varias semanas después del inicio de la coadministración de ritonavir y digoxina.

En aquellos pacientes que estén tomando ritonavir cuando se inicie el tratamiento con digoxina, la digoxina debe introducirse de forma más gradual que lo habitual. Los niveles de digoxina deben ser monitorizados de forma más intensiva de lo habitual durante este periodo, realizando ajustes de dosis si fuera necesario, basados en la clínica, la electrocardiografía y en los niveles de digoxina encontrados.

Etinilestradiol: Cuando se administre ritonavir a dosis bajas o terapéuticas, deberán considerarse métodos anticonceptivos barrera u otros medicamentos anticonceptivos no hormonales porque es probable que cuando se coadministre ritonavir con anticonceptivos que contienen estradiol, disminuya su efecto y cambie el perfil del sangrado uterino.

Glucocorticoides: No se recomienda el uso concomitante de ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por CYP3A4 a menos que el beneficio potencial del tratamiento sobrepase el riesgo del efecto sistémico corticoesteroideo, incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal (ver sección 4.5).

Trazodona: Deberá prestarse especial atención cuando se prescriba ritonavir a pacientes que estén tomando trazodona. Trazodona es un sustrato de CYP3A4 y se espera que la coadministración con ritonavir que aumente los niveles de trazodona. En estudios de interacción a dosis única en voluntarios sanos se han observado reacciones adversas como náuseas, mareo, hipotensión y síncope (ver sección 4.5).

Rivaroxaban: No se recomienda el uso de ritonavir en pacientes tratados con rivaroxaban, debido al riesgo de aumento de hemorragias (ver sección 4.5).

Riociguat

No se recomienda el uso concomitante con ritonavir, debido al aumento potencial en la exposición a riociguat (ver sección 4.5).

Vorapaxar

No se recomienda el uso concomitante con ritonavir, debido al aumento potencial en la exposición a vorapaxar (ver sección 4.5).

Bedaquilina

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 como son los inhibidores de proteasa pueden aumentar la exposición a bedaquilina, lo que podría potencialmente aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bedaquilina. Por tanto, se debe evitar el uso de bedaquilina en combinación con ritonavir. Sin embargo, en caso de que los beneficios compensen el riesgo, el uso de bedaquilina con ritonavir se debe llevar a cabo con precaución. Se recomienda un seguimiento con realización de electrocardiogramas más frecuentes, así como control de las transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de bedaquilina).

Delamanida

La administración conjunta de delamanida con un potente inhibidor de CYP3A (ritonavir) puede incrementar la exposición al metabolito de delamanida, el cual se ha asociado con la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, si la administración conjunta de delamanida con ritonavir se considera necesaria, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento con delamanida (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de delamanida).

Dosificación de Ritonavir como potenciador farmacocinético

Los perfiles de interacción de los inhibidores de la proteasa coadministrados con dosis bajas de ritonavir, dependen del inhibidor de la proteasa VIH coadministrado en concreto.

Para ver una descripción de los mecanismos y los posibles mecanismos que contribuyen al perfil de interacción de los inhibidores de proteasa, ver sección 4.5. Ver también la Ficha técnica del inhibidor de la proteasa potenciado específico.

Saquinavir: No se deben utilizar dosis de ritonavir mayores de 100 mg dos veces al día. Se ha observado que dosis de ritonavir mayores se asocian con un aumento de la incidencia de reacciones adversas, la coadministración de saquinavir y ritonavir ha provocado reacciones adversas graves, principalmente cetoacidosis diabética y enfermedades hepáticas, especialmente en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

Saquinavir/ritonavir no se deben administrar junto con rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave (se presenta como un aumento de las transaminasas hepáticas), cuando se administran los tres medicamentos juntos (ver sección 4.5).

Tipranavir: La coadministración de tipranavir con 200 mg de ritonavir se ha asociado con notificaciones de hepatitis clínica y descompensación hepática incluyendo algunas muertes. Debe garantizarse una vigilancia adicional en pacientes con hepatitis B crónica o coinfección por hepatitis C, ya que estos pacientes presentan un alto riesgo de hepatotoxicidad.

No se deben utilizar dosis de ritonavir inferiores a 200 mg dos veces al día ya que podrían alterar el perfil de eficacia de la combinación.

Fosamprenavir: No se ha evaluado clínicamente la coadministración de fosamprenavir con ritonavir en dosis superiores a 100 mg dos veces al día. El uso de dosis mayores de ritonavir puede alterar el perfil de seguridad de la combinación y por lo tanto, no está recomendado.

Atazanavir : No se ha evaluado clínicamente la coadministración de atazanavir y ritonavir a dosis superiores a 100 mg diarios. El uso de dosis mayores de ritonavir puede alterar el perfil de seguridad de atazanavir (efectos cardiacos, hiperbilirrubinemia) y por tanto, no está recomendado. Sólo se podría considerar un aumento de dosis de ritonavir a 200 mg una vez al día cuando atazanavir con ritonavir son co-administrados con efavirenz. En este caso, es necesario una estrecha monitorización clínica. Para más detalles remitase a la Ficha Técnica de atazanavir.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es esencialmente exento de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral

Ritonavir posee una afinidad elevada por diversas formas isoméricas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación con el siguiente orden: CYP3A4>CYP2D6. La administración concomitante de Ritonavir Accord junto con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A puede producir un aumento en las concentraciones plásmaticas de estos medicamentos, lo que puede aumentar o prolongar su

efecto y la aparición de reacciones adversas. Para determinados medicamentos (e.j. alprazolam) el efecto inhibitorio del ritonavir sobre CYP3A4 puede disminuir con el tiempo. Ritonavir también tiene una afinidad elevada por la glicoproteína P y puede inhibir este transportador. El efecto inhibitorio de ritonavir (con o sin otros inhibidores de la proteasa) sobre la actividad de la glicoproteína P puede disminuir con el tiempo (ej. digoxina y fexofenadina-ver la tabla que se muestra a continuación “Efectos del ritonavir sobre medicamentos no antirretrovirales”). Ritonavir puede inducir la oxidación y glucuronidación mediante la activación de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 incrementado de ese modo la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías, y por tanto puede producir una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, lo cual puede producir una disminución o acortamiento del efecto terapéutico.

También se recoge información importante relativa a las interacciones con otros medicamentos en la ficha técnica del inhibidor de proteasa coadministrado cuando se utilice ritonavir como potenciador farmacocinético.

Medicamentos que afectan a los niveles de ritonavir

Los niveles séricos de ritonavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparaciones de herboristeria que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*). Esto es debido a que el Hipérico produce la inducción de enzimas metabolizantes de medicamentos. Por lo tanto, no deben utilizarse preparaciones herbales que contengan hipérico en combinación con ritonavir. Si un paciente está tomando Hipérico, debe interrumpirse la administración de hipérico y, si es posible, comprobar los niveles virales. Los niveles de ritonavir pueden incrementarse con la interrupción del Hipérico. La dosis de ritonavir puede necesitar un ajuste. El efecto inductor puede permanecer durante al menos 2 semanas, después de la interrupción del tratamiento con Hipérico (ver sección 4.3).

Los niveles séricos de ritonavir pueden verse afectados por la administración de determinados medicamentos (e.j. delavirdina, efavirenz, fenitoína y rifampicina). Estas interacciones se recogen en la siguiente tabla.

Medicamentos que están afectados por el uso de ritonavir

Las interacciones entre ritonavir y los inhibidores de la proteasa, agentes antirretrovirales distintos a los inhibidores de proteasa y otros medicamentos no antirretrovirales se recogen en la siguiente tabla. Esta lista no pretende ser completa ni exhaustiva. Se debe consultar la ficha técnica de cada fármaco.

Interacciones con otros medicamentos – Ritonavir con inhibidores de proteasa

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de Ritonavir (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C_{min}
Amprenavir	600 /12h	100 /12h	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5 veces
Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Los ensayos clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de 600 mg de amprenavir dos veces al día en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de amprenavir.					
Atazanavir	300 /24h	100 /24h	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2 veces	↑ 11 veces ↑ 3-7 veces
Ritonavir aumenta los niveles séricos de atazanavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Los ensayos clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de 300 mg de atazanavir una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes pretratados. . Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de atazanavir.					

Darunavir	600, dosis única	100 /12h	Darunavir	↑ 14 veces	
Ritonavir produce un aumento de los niveles plasmáticos de darunavir al inhibir el CYP3A. Darunavir se debe administrar junto con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. No se ha estudiado la administración conjunta de darunavir junto con dosis de ritonavir superiores a 100 mg dos veces al día. Para mayor información consultar la ficha técnica de darunavir.					
Fosamprenavir	700 /12h	100 /12h	Amprenavir	↑ 2.4 veces	↑ 11 veces
Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir (a partir de fosamprenavir) como resultado de la inhibición de CYP3A4. Debe administrarse ritonavir junto con fosamprenavir para garantizar el efecto terapéutico. Los ensayos clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día. No se han estudiado los efectos de una dosis superior a 100 mg de ritonavir dos veces al día con fosamprenavir. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de fosamprenavir.					
Indinavir	800 /12h	100 /12h	Indinavir ³	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
	400 /12h	400 /12h	Indinavir ³	↔	↑ 4 veces
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir aumenta los niveles séricos de indinavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. No se han establecido dosis adecuadas para esta combinación con respecto a la seguridad y eficacia. Se ha conseguido un beneficio mínimo de la potenciación farmacocinética mediada por ritonavir a dosis superiores a 100 mg dos veces al día. En casos de coadministración de ritonavir (100 mg dos veces al día) e indinavir (800 mg dos veces al día) debe garantizarse la precaución ya que puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis.					
Nelfinavir	1250 /12h	100 /12h	Nelfinavir	↑ 20 a 39%	ND
	750, una vez	500 /12h	Nelfinavir	↑ 152%	ND
Ritonavir					
Ritonavir aumenta los niveles séricos de nelfinavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. No se han establecido las dosis adecuadas para esta combinación con respecto a la seguridad y eficacia. Se ha conseguido un beneficio mínimo de la potenciación farmacocinética mediada por ritonavir a dosis superiores a 100 mg dos veces al día.					
Saquinavir	1000 /12h	100 /12h	Saquinavir ⁴	↑ 15-veces	↑ 5- veces
			Ritonavir	↔	↔
	400 /12h	400 /12h	Saquinavir ⁴	↑ 17- veces	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir aumenta los niveles séricos de saquinavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Sólo debe administrarse saquinavir en combinación con ritonavir. 100 mg de ritonavir dos veces al día en combinación con 1.000 mg de saquinavir dos veces al día proporciona una exposición sistémica a saquinavir de alrededor de 24 h que es similar o mayor a aquella obtenida tras la administración de 1.200 mg de saquinavir tres veces al día y en ausencia de ritonavir.					
En un ensayo clínico en el que se estudió la interacción de 600 mg de rifampicina diarios y 1000 mg de saquinavir junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día en voluntarios sanos, se detectó hepatotoxicidad celular grave con elevación de las transaminasas hasta más de 20 veces el límite superior normal después de un periodo de 1 a 5 días de administración conjunta. Debido al riesgo de hepatotoxicidad grave, no se debe administrar saquinavir/ritonavir junto con rifampicina.					
Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de saquinavir.					
Tipranavir	500 /12h	200 /12h	Tipranavir	↑ 11 veces	↑ 29 veces

Ritonavir ↓ 40% ND

Ritonavir produce un aumento de los niveles plasmáticos de tipranavir al inhibir el CYP3A. Tipranavir debe administrarse en combinación con una dosis baja de ritonavir para garantizar el efecto terapéutico. No se deben utilizar dosis de ritonavir inferiores a 200 mg dos veces al día con tipranavir ya que pueden alterar la eficacia de la combinación. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de tipranavir.

ND: No determinado.

1. En base a un estudio cruzado comparado frente a la administración única de 400 mg de atazanavir una vez al día.
2. En base a un estudio cruzado comparado frente a la administración única de 1.200 mg de amprenavir dos veces al día.
3. En base a un estudio cruzado comparado frente a la administración única de 800 mg de indinavir tres veces al día.
4. En base a un estudio cruzado comparado frente a la administración única de 600 mg de saquinavir tres veces al día.

Interacciones con otros medicamentos- Ritonavir con agentes antirretrovirales distintos de los inhibidores de proteasa

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de Ritonavir (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C _{min}
Didanosina	200 /12h	600 /12h 2 h después	Didanosina	↓ 13%	↔
Como se recomienda que ritonavir se tome con alimentos y didanosina debe tomarse en ayunas, las dosis deben tomarse con una separación de 2,5 h. No debería ser necesario realizar modificaciones de la dosis.					
Delavirdina	400 /8h	600 /12h	Delavirdina ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Basándonos en datos históricos, no parece que ritonavir modifique la farmacocinética de la delavirdina. Cuando se utiliza en combinación con delavirdina, puede considerarse una reducción de la dosis de ritonavir.					
Efavirenz	600 /24h	500 /12h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (e.j. mareo, náuseas, parestesia) y de alteraciones analíticas (elevación de enzimas hepáticas) cuando se coadministra efavirenz con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.					
Maraviroc	100 /12h	100 /12h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir produce un aumento de los niveles plasmáticos de maraviroc al inhibir el CYP3A. Se puede administrar maraviroc junto con ritonavir para conseguir un aumento en la exposición a maraviroc. Para mayor información, consultar la ficha técnica de maraviroc.					
Nevirapina	200 /12h	600 /12h	Nevirapina Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
La coadministración de ritonavir y nevirapina no produce ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de ninguno de ellos, nevirapina o ritonavir..					
Raltegravir	Única de 400	100 /12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
La coadministración de ritonavir y raltegravir provoca una pequeña reducción en los niveles de raltegravir.					

Zidovudina	200 /8h	300 /6h	Zidovudina	↓ 25%	ND
Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, resultando en un ligero descenso de los niveles de zidovudina. No debería ser necesario realizar modificaciones en la dosis.					
ND: No determinado.					
1. En base a un grupo de control paralelo					

Efecto del ritonavir coadministrado con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de Ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en Cmax del mto coadm
----------------------------	---	-------------------------	-----------------------------	------------------------------

Antagonistas adrenérgicos $\alpha 1$

Alfuzosina	La coadministración con ritonavir es probable que aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina y, por tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).			
------------	---	--	--	--

Derivados de la anfetamina

Anfetamina	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que produzca la inhibición de CYP2D6 y se espera un aumento de la concentración de anfetamina y sus derivados. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos terapéuticos y las reacciones adversas durante la coadministración de anfetamina o sus derivados y ritonavir dosificado como agente antirretroviral (ver sección 4.4).			
------------	---	--	--	--

Analgésicos

Buprenorfina, norbuprenorfina, metabolitos del glucurónido	16 /24h	100 /12h	↑ 57%	↑ 77%
			↑ 33%	↑ 108%
			↔	↔

En la población de pacientes tolerantes a opiodes el incremento de los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no produce cambios farmacodinámicos clínicamente significativos. Por lo que, no es necesario un ajuste de la dosis de buprenorfina ni de ritonavir cuando se prescriben los dos juntos. Si se utiliza ritonavir en combinación con otro inhibidor de la proteasa y con buprenorfina, se debe consultar la ficha técnica del inhibidor de la proteasa para obtener información específica de dosificación.

Petidina, piroxicam, propoxyphene

La coadministración con ritonavir probablemente resulte en un aumento de las concentraciones plasmáticas de petidina, piroxicam y propoxifeno por lo que está **contraindicada** (ver sección 4.3).

Fentanilo

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas (incluyendo depresión respiratoria) cuando se coadministre fentanilo con ritonavir.

Metadona ¹	500 /12h		↓ 36%	↓ 38%
-----------------------	----------	--	-------	-------

5, dosis única

Cuando se coadministre metadona con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral puede ser necesario un aumento de la dosis de metadona debido a la inducción de la glucuronidación. Se debe considerar un ajuste de la dosis basándose en la respuesta clínica de los pacientes al tratamiento con metadona

Morfina

Los niveles de morfina pueden disminuir debido a inducción de la glucuronidación por la coadministración con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético.

Antiarrítmicos

Amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina

La coadministración con ritonavir es probable que dé como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona y quinidina y por tanto está **contraindicada** (ver sección 4.3).

Digoxina	0.5 dosis única IV	300 /12h, 3 días	↑ 86%	ND
	0.4 dosis oral única	200 /12h, 13 días	↑ 22%	↔

Esta interacción puede ser debida a la modificación de expulsión de digoxina mediado por la glicoproteína P producido por ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. El incremento de los niveles de digoxina observado en pacientes que recibían ritonavir puede disminuir en el tiempo por el desarrollo de la inducción (ver sección 4.4).

Antiasmáticos

Teofilina ¹	3 mg/kg /8h	500 /12h	↓ 43%	↓ 32%
------------------------	-------------	----------	-------	-------

Puede necesitarse un aumento de la dosis de teofilina cuando se coadministre con ritonavir, debido a la inducción de CYP1A2.

Agentes anticancerígenos

Afatinib	20 mg, dosis única	200/12h, 1h antes	↑ 48%
	↑ 39%		
	40 mg, dosis única	200/12h/ coadministrado	↑ 19%
	↑ 4%		
	40 mg, dosis única	200/12h/6h después	↑ 11%
	↑ 5%		

Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y a la inhibición aguda de P-gp por ritonavir. El incremento del AUC y de la C_{max} depende del momento en el que se administra ritonavir. Se debe tener precaución cuando se administra afatinib con Ritonavir (consultar la ficha técnica de afatinib). Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con afatinib.

Abemaciclib

Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. Se debe evitar la administración conjunta de abemaciclib y ritonavir. Si esta co-administración es inevitable se debe consultar la ficha técnica de abemaciclib para recomendaciones sobre el ajuste de la dosis. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con abemaciclib.

Apalutamida

Apalutamida es un inductor de CYP3A4 moderado/fuerte lo que puede aumentar la exposición de ritonavir y provocar una pérdida de respuesta virológica. Además las concentraciones séricas de apalutamida pueden aumentar cuando se coadministra con ritonavir, pudiendo provocar reacciones adversas graves incluyendo convulsiones. No se recomienda la administración conjunta de lopinavir/ritonavir con apalutamida.

Ceritinib

Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por Ritonavir. Se debe tener precaución cuando se administra ceritinob junto con Ritonavir. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de

	ceritinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con ceritinib.		
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden verse aumentadas cuando se coadministran con ritonavir, lo que puede producir un aumento de la incidencia de efectos adversos.		
Encorafenib	Riesgo de incremento de concentración sérica debido a la coadministración con ritonavir, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad incluyendo el riesgo de reacciones adversas graves como prolongación del intervalo QT. Se debe evitar la coadministración de encorafenib y ritonavir. Si se considera que el potencial beneficio supera el riesgo, se debe usar ritonavir y los pacientes deben ser monitorizados.		
Fostamatinib	La administración conjunta de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito R406 de fostamatinib, lo cual da lugar a reacciones adversas dosis dependientes, como hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión o diarrea. Si se producen estas reacciones adversas, consultar la ficha técnica de fostamatinib para recomendaciones sobre la reducción de la dosis.		
Ibrutinib	Las concentraciones séricas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidad incluyendo riesgo de síndrome de lisis tumoral. Se debe evitar la administración conjunta de ibrutinib y ritonavir. Si se considera que el beneficio compensa el riesgo y se debe utilizar ritonavir, reducir la dosis de ibrutinib a 140 mg y monitorizar estrechamente al paciente por los signos de toxicidad.		
Neratinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. El uso concomitante de neratinib con ritonavir está contraindicado debido al riesgo de reacciones graves y/o potencialmente mortales incluido hepatotoxicidad (ver sección 4.3).		
Venetoclax	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, produciendo un aumento del riesgo del síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de dosis (ver sección 4.3 y consultar la Ficha Técnica de venetoclax).		
	En pacientes que han completado la fase de ajuste de dosis y están con una dosis estable diaria de venetoclax, se debe reducir la dosis de venetoclax al menos un 75% cuando se administre con inhibidores potentes del CYP3A (consultar la Ficha Técnica de venetoclax para instrucciones de la dosificación).		
Anticoagulantes			
Rivaroxaban	10, dosis única	600 /12h	↑ 153%
	La inhibición de CYP3A y P-gp da lugar a niveles plasmáticos elevados y efectos farmacodinámicos de rivaroxaban que pueden conducir a un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de ritonavir no se recomienda en pacientes que recibieron rivaroxaban.		
Vorapaxar	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. No se recomienda la administración conjunta de vorapaxar con Ritonavir (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de vorapaxar).		
Warfarina S-Warfarina	5, dosis única	400 /12h	↑ 9%
R-Warfarina			↓ 33%
	Cuando se coadministran con ritonavir, la inducción de CYP1A2 y CYP2C9 produce un descenso de R-warfarina y un ligero-efecto farmacocinético en la S-warfarina. El descenso de los niveles de R-warfarina puede conducir a reducir la anticoagulación, por lo que se recomienda monitorizar los parámetros anticoagulantes cuando la warfarina se coadministre con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o		

como potenciador farmacocinético.

Anticonvulsivantes

Carbamazepina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe la CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministran ritonavir y carbamazepina.
Divalproex, lamotrigina, fenitoína	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral induce la oxidación mediante la activación de CYP2C9 y la glucuronización y como resultado se espera una disminución de las concentraciones plasmáticas de anticonvulsivantes. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de estos medicamentos o de sus efectos terapéuticos cuando se coadministran con ritonavir. La fenitoína puede disminuir los niveles séricos de ritonavir.

Antidepresivos

Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina	Cuando se administra ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que inhiba a CYP2D6 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministran estos medicamentos con ritonavir dosificado como agente antirretroviral (ver sección 4.4).
Desipramina	100, 500 /12h ↑ 145% ↑ 22% dosis única oral La AUC y la Cmax del metabolito 2-hidroxi disminuyeron un 15% y un 67%, respectivamente. Se recomienda la reducción de la dosis de la desipramina cuando se coadministre con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.
Trazodona	50, 200 /12h ↑ 2.4-veces ↑ 34% dosis única Se detectó un aumento de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con trazodona cuando se coadministró con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Si se coadministran trazodona y ritonavir se debe utilizar esta combinación con precaución, iniciando el tratamiento de trazodona con la dosis mínima y monitorizando la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Medicamento para tratamiento de la gota

Colchicina	Se espera que las concentraciones de colchicina aumenten cuando se co-administra con a ritonavir. Se han notificado interacciones medicamentosas mortales y potencialmente mortales en pacientes tratados con colchicina y ritonavir (inhibición CYP3A4 y glucoproteína P) con insuficiencia renal y/o hepática (ver las secciones 4.3 y 4.4) Consultar el prospecto de colchicina.
------------	--

Antihistamínicos

Astemizol, terfenadina	La coadministración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).
Fexofenadina	La administración de ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético puede modificarle al eflujo de fexofenadina mediado por glicoproteína P, lo que produce un aumento de la concentración de fexofenadina. El aumento de los niveles de fexofenadina puede disminuir con el tiempo por el desarrollo de la inducción.
Loratadina	La administración de ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o de agente antirretroviral inhibe la CPY3A y como resultado se espera el aumento de la

concentración plasmática de loratadina. Se recomienda realizar una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministran loratadina y ritonavir.

Antiinfecciosos

Ácido fusídico	La coadministración con ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas tanto de ácido fusídico como de ritonavir por lo que su administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3).			
Rifabutina ¹	150 diarios	500 /12h	↑ 4-veces	↑ 2.5- veces
Metabolito 25-O-desacetil rifabutina			↑ 38- veces	↑ 16- veces

Debido al gran aumento de la AUC de la rifabutina producido cuando se coadministra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral, la coadministración de estos productos está **contraindicada** (ver sección 4.3). Cuando ritonavir se coadministre dosificado como potenciador farmacocinético con determinados inhibidores de la proteasa, puede estar indicada la reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg tres veces por semana. Para recomendaciones específicas, consultar la ficha técnica del inhibidor de proteasa coadministrado. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el tratamiento adecuado de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH.

Rifampicina Aunque la rifampicina puede inducir el metabolismo de ritonavir, la existencia de datos limitados indican que cuando se coadministran dosis altas de ritonavir (600 mg dos veces al día) y rifampicina, el efecto inductor adicional de la rifampicina (cerca al que produce el ritonavir por sí mismo) es pequeño y puede que no tenga un efecto clínicamente relevante en los niveles de ritonavir en la terapia a dosis altas. Se desconoce el efecto de ritonavir sobre rifampicina.

Voriconazol	200 /12h	400 /12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 /12h	100 /12h	↓ 39%	↓ 24%

El uso concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral y voriconazol está **contraindicado** debido a la reducción de las concentraciones de voriconazol (ver sección 4.3). Debe evitarse la coadministración de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético a menos que una valoración del beneficio / riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.

Atovacuona Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o de agente antirretroviral induce la glucuronidación y como resultado se espera un descenso de las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los niveles séricos o los efectos terapéuticos cuando se administre concomitantemente atovacuona con ritonavir.

Bedaquilina No hay estudios disponibles de interacción con ritonavir solo. En un estudio de interacción de una dosis única de bedaquilina y dosis múltiples de lopinavir/ritonavir, el AUC de bedaquilina aumentó en un 22%. Es probable que este aumento se deba a ritonavir y que se pueda observar un mayor aumento durante la administración conjunta a largo plazo. Debido al riesgo de reacciones adversas a bedaquilina, se debe evitar la administración conjunta. En caso de que los beneficios compensen el riesgo, el uso de bedaquilina con ritonavir se debe llevar a cabo con precaución. Se debe realizar un seguimiento con realización de electrocardiogramas más frecuentes y

control de las transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de bedaquilina).

Claritromicina 500 /12h 200 /8h ↑ 77% ↑ 31%

metabolito de 14-OH-claritromicina ↓ 100% ↓ 99%

Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no es necesaria una disminución de la dosis en pacientes con función renal normal. No se debe coadministrar dosis superiores a 1g al día de claritromicina con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. En los pacientes con insuficiencia renal, debe considerarse una reducción de la dosis de claritromicina: para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min la dosis debe reducirse un 50%, para pacientes con el aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min la dosis debe reducirse un 75%.

Delamanida No existen estudios de interacción sólo con ritonavir. En un estudio de interacción de medicamentos en voluntarios sanos con delamanida 100 mg 2 veces al día y lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 veces al día durante 14 días, la exposición al metabolito de delamanida DM-6705, se incrementó un 30%. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc asociado a DM-6705, si la administración conjunta de delamanida con ritonavir se considera necesaria, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento con delamanida (ver sección 4.4 y consultar la Ficha Técnica de delamanida).

Eritromicina, itraconazol El ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de eritromicina e itraconazol. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se coadministren con ritonavir.

Ketoconazol 200 diarios 500/12h ↑ 3.4-veces ↑ 55%

Ritonavir inhibe el metabolismo mediado por CYP3A del ketoconazol. Debido a un aumento de la incidencia de las reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, se debe considerar una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministre con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético.

Sulfametoxazol/Trimetoprim² 800/160, 500/12h ↓ 20% / ↔
Dosis única ↑ 20%

No se requiere una modificación de las dosis de sulfametoxazol/trimetoprim durante la terapia concomitante con ritonavir.

Antipsicóticos/Neurolepticos

Clozapina, pimozida La coadministración con ritonavir es probable que produzca como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina o pimozida y por tanto está contraindicada (ver sección 4.3).

Haloperidol, risperidona, tioridazina Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que inhiba CYP2D6 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministren estos medicamentos con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.

Lurasidona Se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).

Quetiapina Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina aumenten. La administración concomitante de Ritonavir Accord y quetiapina está contraindicada, ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina.

β2-agonistas (de acción prolongada)

Salmeterol Ritonavir inhibe el CYP3A4 y por lo tanto se espera un aumento en las concentraciones plasmáticas de salmeterol. Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Antagonistas de los canales de calcio

Amlodipina,
diltiazem, nifedipina Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministren estos medicamentos con ritonavir.

Antagonistas de la endotelina

Bosentan	La coadministración de bosentan con ritonavir puede aumentar la concentración máxima de bosentan en el estado estacionario (C _{máx}) de bosentan y el área bajo la curva (AUC).
Riociguat	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por Ritonavir. No se recomienda la administración conjunta de riociguat con Ritonavir (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de riociguat).

Derivados ergotamínicos

Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	La coadministración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos y por tanto está contraindicada (ver sección 4.3).
--	---

Agentes que actúan sobre la motilidad gastrointestinal

Cisaprida	La coadministración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida y por tanto está contraindicada (ver sección 4.3).
-----------	---

Antivirales de VHC de acción directa

Glecaprevir/pibrentasvir	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la glicoproteína-P, BCRP y OATP1B por ritonavir. No se recomienda el uso concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con ritonavir debido al aumento del riesgo de elevación de las concentraciones de ALT asociado al aumento de exposición de glecaprevir.
--------------------------	---

Inhibidores de la Proteasa del VHC

Simeprevir	200 una vez al día	100/12h	↑ 7.2-veces	↑ 4.7-veces
	Ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inhibición de CYP3A4. No se recomienda la co-administración de ritonavir y simeprevir.			

Inhibidores de la HMG Co-reductasa

Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina	Los inhibidores de la HMG-Co-reductasa, como lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes del metabolismo por CYP3A, se espera que presenten un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se coadministren con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. El aumento de las concentraciones de lovastatina y simvastatina puede predisponer a los pacientes a miopatías, incluyendo rabdomiolisis, la coadministración con ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3). La atorvastatina es menos dependiente del metabolismo por CYP3A. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende de CYP3A, se ha observado un incremento de la exposición a rosuvastatina cuando se administra junto con ritonavir. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede deberse a la inhibición del sistema de transporte. Cuando se coadministre con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no depende del CYP3A, y no se esperan interacciones con ritonavir. En caso de que este indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-Co-reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina.			
---	--	--	--	--

Hormonas anticonceptivas

Etinil estradiol	50 µg, dosis única	500 /12h	↓ 40%	↓ 32%
------------------	--------------------	----------	-------	-------

Debido a la reducción de las concentraciones de etinil estradiol cuando se

coadministra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, se debe considerar la utilización de métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales. Es probable que ritonavir cambie el perfil de sangrado uterino y reduzca la efectividad de los anticonceptivos que contienen estradiol (ver sección 4.4).

Inmunosupresores

Ciclosporina, tacrolimus, everolimus.	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y resulta esperable el aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando se coadministren estos medicamentos con ritonavir.
---------------------------------------	--

Agentes modificadores de los lípidos

Lomitapida	Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición de lomitapida, con los inhibidores fuertes aumenta la exposición aproximadamente 27 veces. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera un aumento de las concentraciones de lomitapida. El uso concomitante de ritonavir con lomitapida está contraindicado (consultar ficha técnica de lomitapida) (ver sección 4.3).
------------	--

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Avanafil	50, dosis única	600 /12h	↑ 13-veces	↑ 2.4-veces
----------	-----------------	----------	------------	-------------

Está contraindicado el uso concomitante de avanafil con ritonavir (ver sección 4.3).

Sildenafil	100, dosis única	500 /12h	↑ 11- veces	↑ 4- veces
------------	------------------	----------	-------------	------------

El uso concomitante de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético debe administrarse con precaución y en ningún caso deberá superarse una dosis de sildenafil de 25 mg en 48 h (ver sección 4.4). El uso concomitante de sildenafil y ritonavir está **contraindicado** en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

Tadalafilo	20, dosis única	200 /12h	↑ 124%	↔
------------	-----------------	----------	--------	---

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de tadalafilo y ritonavir para el tratamiento de la disfunción eréctil dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Deberán utilizarse dosis reducidas de tadalafilo no superiores a 10 mg cada 72 h y aumentar la monitorización de las reacciones adversas (ver sección 4.4).

Antes de utilizar tadalafilo con ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, consultar la Ficha Técnica o Información de Prescripción del tadalafilo.

Vardenafil	5, dosis única	600 /12h	↑ 49-veces	↑ 13-veces
------------	----------------	----------	------------	------------

Está **contraindicado** el uso concomitante de vardenafil con ritonavir (ver sección 4.3)

Sedantes/Hipnóticos

Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por vía oral y parenteral	La coadministración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam y triazolam, por lo que está contraindicado (ver sección 4.3). Midazolam se metaboliza ampliamente por CYP3A4. La coadministración con ritonavir puede causar un gran aumento de la concentración de esta benzodiazepina. No se han realizado estudios de interacción de la coadministración de ritonavir con benzodiazepinas. Basándose en los datos para otros inhibidores de CYP3A4, es esperable que las concentraciones plasmáticas de midazolam aumenten significativamente cuando se administra midazolam por vía oral. Por tanto,
---	---

ritonavir no debe coadministrarse con midazolam oral (ver sección 4.3), y se debe tener precaución al coadministrarlo con midazolam parenteral. Los datos obtenidos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si se coadministra ritonavir con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o centro similar que asegure una estrecha monitorización clínica y la actuación médica adecuada en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.

Triazolam	0,125, dosis única	200, 4 dosis	↑ >20 veces	↑ 87%
La coadministración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam y por tanto está contraindicada (ver sección 4.3).				
Petidina	50, dosis única	500 /12h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolito norpetidina			↑ 47%	↑ 87%

El uso de petidina y ritonavir está **contraindicado** debido al aumento de las concentraciones plasmáticas del metabolito norpetidina, que tiene actividad analgésica y estimulante del sistema nervioso central. Concentraciones altas de norpetidina pueden aumentar el riesgo de efectos sobre el sistema nervioso central (ej. convulsiones), ver sección 4.3.

Alprazolam	1, dosis única	200 /12h, 2 días	↑ 2.5 veces	↔
		500 /12h, 10 días	↓ 12%	↓ 16%

El metabolismo del alprazolam se inhibe tras el inicio del tratamiento con ritonavir. Después de 10 días de tratamiento con ritonavir, no se observó el efecto inhibitorio del ritonavir. Se debe garantizar precaución durante los primeros días de la coadministración del alprazolam con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes de que se produzca la inducción del metabolismo de alprazolam.

Buspirona	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético inhibe CYP3A y como resultado se espera que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de la buspirona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministre buspirona con ritonavir.			
-----------	--	--	--	--

Inductores del sueño

Zolpidem	5	200, 4 dosis	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem y ritonavir pueden co-administrarse con una monitorización cuidadosa, de un excesivo efecto sedante.				

Medicamentos para dejar de fumar

Bupropion	150	100 cada 12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 cada 12h	↓ 66%	↓ 62%

Bupropion se metaboliza principalmente por el CYP2B6. Es de esperar que la administración concomitante de bupropion y dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropion. Se cree que estos efectos representan la inducción del metabolismo de bupropion. Sin embargo, dado que ritonavir ha

demostrado inhibir el CYP2B6 *in vitro*, no se debe exceder la dosis recomendada de bupropion. En contraste con la administración de ritonavir a largo plazo, no hay interacciones significativas con bupropion después de la administración a corto plazo de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días), lo que sugiere que el descenso en la concentración de bupropion puede comenzar varios días después del inicio de la co-administración de ritonavir.

Esteroides

Pulverizador nasal acuoso de fluticasona propionato	200 µg cada vez	100 /12h	↑ ~ 350-veces	↑ ~ 25-veces
---	-----------------	----------	---------------	--------------

En pacientes que recibieron ritonavir con propionato de fluticasona inhalado o intranasal se han notificado efectos sistémicos de los corticoesteroides que incluyeron síndrome de Cushing y supresión suprarrenal (se registró un descenso de un 86% en los niveles plasmáticos de cortisol en el estudio anterior); también pueden aparecer efectos similares con otros corticoesteroides metabolizados por CYP3A, ej. budesonida. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético y estos glucocorticoides salvo que el beneficio del tratamiento supere el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Deberá considerarse una reducción de la dosis del glucocorticoide así como una monitorización exhaustiva de los efectos locales y sistémicos o bien, considerar el cambio a otro glucocorticoide que no sea sustrato de CYP3A4 (ej. beclometasona). Además, en caso de abandono del tratamiento con glucocorticoide, puede requerirse la reducción progresiva de la dosis durante un periodo de tiempo largo.

Dexametasona
Ritonavir dosificado como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético inhibe CYP3A y se espera que produzca como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministre dexametasona con ritonavir.

Prednisolona	20	200 /12h	↑ 28%	↑ 9%
--------------	----	----------	-------	------

Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministre prednisolona con ritonavir. El AUC del metabolito de prednisolona aumentó un 37% y 28 % tras 4 y 14 días de tratamiento con ritonavir, respectivamente.

Terapia de reemplazo de hormona tiroidea

Levotiroxina
Se han notificado casos posteriores a la comercialización que indican una posible interacción entre los productos que contienen ritonavir y la levotiroxina. La hormona estimulante del tiroides (TSH) debe ser monitorizada en pacientes tratados con levotiroxina al menos el primer mes después de comenzar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir.

ND: No determinado.

1. En base a un grupo paralelo de control.
2. Se coadministró sulfametoxazol con trimetoprim.

Al coadministrar disopiramida, mexiletina o nefazadona con ritonavir se han referido efectos cardiacos y neurológicos. No se puede excluir una posible interacción.

Además de las interacciones ya descritas, como ritonavir tiene una alta afinidad para unirse a las proteínas, debe tenerse en cuenta un aumento de los efectos tóxicos y terapéuticos debido a un desplazamiento de la unión de ritonavir a las proteínas por la presencia de medicamentos concomitantes.

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

También se recoge información importante relativa a las interacciones con medicamentos cuando ritonavir se utiliza como potenciador farmacocinético en la ficha técnica del inhibidor de proteasa coadministrado.

Inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores de Histamina 2: los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de Histamina 2 (p. ej. omeprazol o ranitidina) pueden reducir las concentraciones de los inhibidores de la proteasa cuando se administran de forma conjunta con ritonavir. Para información específica respecto al impacto de la administración conjunta de medicamentos reductores de la acidez se debe consultar la ficha técnica del inhibidor de la proteasa coadministrado.

Según los estudios de interacción realizados con inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), la administración concomitante de omeprazol o ranitidina no modifica significativamente la eficacia de ritonavir como potenciador farmacocinético a pesar de producir un ligero cambio en la exposición (entre 6 – 18%).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una gran cantidad de mujeres embarazadas (6100 nacimientos vivos) fueron expuestas a ritonavir durante el embarazo; de estos 2.800 nacidos vivos fueron expuestos durante el primer trimestre. Estos datos se refieren en su mayoría a exposiciones en las que ritonavir se utilizó en terapia combinada, no a dosis terapéuticas de ritonavir pero sí a dosis inferiores a las que actúa como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de la proteasa. Estos datos indican que el índice de tasa de anomalías congénitas no aumenta en comparación a las tasas observadas en los sistemas de vigilancia de anomalías congénitas de la población general. Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Puede usarse ritonavir durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Ritonavir interacciona negativamente con los anticonceptivos orales. Por lo que, durante el tratamiento, deben utilizarse métodos anticonceptivos alternativos, eficaces y seguros.

Lactancia

Los limitados datos publicados indican que ritonavir está presente en la leche materna. No hay información sobre los efectos de ritonavir en lactantes o sobre los efectos del fármaco en la producción de leche. Debido a la posibilidad de (1) transmitir el VIH (en lactantes VIH-negativos), (2) desarrollar resistencia viral (en lactantes VIH-positivos) y (3) producirse reacciones adversas graves en el lactante, las mujeres infectadas con VIH no deberían amamantar a sus hijos bajo ninguna circunstancia si están en tratamiento con ritonavir.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de ritonavir en la fertilidad. Los datos de estudios en animales no indican efectos nocivos de ritonavir en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El mareo es un efecto adverso conocido, que debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se utilice maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

Las reacciones adversas asociadas con el uso de ritonavir como potenciador farmacocinético dependen del inhibidor de proteasa coadministrado. Para mayor información consultar las reacciones adversas de la ficha técnica del inhibidor de proteasa coadministrado.

Ritonavir dosificado como agente antirretroviral

Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y experiencia post-comercialización en pacientes adultos

Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes que reciben ritonavir solo o en combinación con otros fármacos antirretrovirales fueron gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal (superior e inferior)), alteraciones neurológicas (incluyendo parestesias y parestesia oral) y fatiga / astenia.

Tabla de reacciones adversas

Han sido notificadas las siguientes reacciones adversas de intensidad moderada a grave con relación posible o probable con ritonavir. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas de frecuencia no conocida incluidas en la tabla se notificaron durante la vigilancia post-comercialización.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos y estudios de post-comercialización en pacientes adultos		
Sistema de clasificación	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Descenso de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso de neutrófilos, aumento de eosinófilos, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Aumento de neutrófilos
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad incluyendo urticaria y edema facial.
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, gota, edema y edema periférico, deshidratación (por lo general asociada a síntomas gastrointestinales)
	Poco frecuentes	Diabetes mellitus
	Raras	Hiperglicemia
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia, parestesia peribucal y periférica, dolor de cabeza, mareos, neuropatía periférica
	Frecuentes	Insomnio, ansiedad, confusión, trastornos de la atención, síncope, convulsiones
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, hipotensión incluyendo hipotensión ortostática, enfriamiento periférico.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos y estudios de post-comercialización en pacientes adultos		
Sistema de clasificación	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Faringitis, dolor orofaríngeo, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal (superior e inferior), náuseas, diarrea (incluso graves con desequilibrio electrolítico), vómitos, dispepsia
	Frecuentes	Anorexia, flatulencia, irritación local de garganta, hemorragia gastrointestinal, reflujo gastroesofágico, pancreatitis.
Hepatobiliary disorders	Frecuentes	Hepatitis (incluido aumento de AST, ALT, GGT), incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo ictericia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash, prurito (incluyendo eritematoso y maculopapular)
	Frecuentes	Acné
	Raras	Síndrome Stevens Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Artralgia y dolor de espalda
	Frecuentes	Miositis, rabdomiolisis, mialgia, miopatía/aumento CPK
	Frecuencia no conocida	Nefrolitiasis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la orina, insuficiencia renal (por ejemplo, oliguria, elevación de creatinina)
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga incluyendo astenia, rubor, acaloramiento
	Frecuentes	Fiebre, pérdida de peso
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de amilasa, descenso de tiroxina libre y total
	Poco frecuentes	Aumento de glucosa, aumento de magnesio, aumento de la fosfatasa alcalina

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En pacientes que estaban recibiendo ritonavir como monoterapia o en combinación con otros antirretrovirales se ha descrito un aumento de las transaminasas hepáticas que sobrepasan cinco veces el límite superior normal, así como la aparición de hepatitis clínica e ictericia.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral (ver sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) en el marco de la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado de inicio es más variable y puede ocurrir algunos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se ha observado la aparición de pancreatitis en pacientes en tratamiento con ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. En algunos casos se han observado muertes. Los pacientes con enfermedad por VIH avanzada pueden tener riesgo de aumento de los triglicéridos y de aparición de pancreatitis (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Población pediátrica

El perfil de seguridad de ritonavir en niños a partir de 2 años de edad es similar al visto en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La experiencia de sobredosis aguda con ritonavir en humanos es limitada. Un paciente incluido en los ensayos clínicos ingirió 1.500 mg/día de ritonavir durante dos días e informó de parestias que se resolvieron al reducir la dosis. Se ha descrito un caso de fallo renal con eosinofilia.

Los signos de toxicidad observados en animales (ratones y ratas) incluyeron descenso de la actividad, ataxia, disnea y temblores.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosificación con ritonavir. El tratamiento de la sobredosificación por ritonavir debe consistir en medidas de soporte generales incluido el control de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Debido a las características de solubilidad y a la posibilidad de la eliminación intestinal, se ha propuesto que el tratamiento de la sobredosificación podría incluir un lavado gástrico y la administración de carbón activo. Puesto que ritonavir se metaboliza ampliamente a través del hígado y se liga en gran proporción a proteínas, es improbable que la diálisis contribuya a una eliminación significativa del fármaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, inhibidores de la proteasa. Código ATC: J05AE03.

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

La potenciación farmacocinética producida por ritonavir se fundamenta en su actividad como inhibidor potente del metabolismo mediado por CYP3A. El grado de potenciación está relacionado con la ruta metabólica del inhibidor de proteasa coadministrado y el impacto de este inhibidor de proteasa coadministrado sobre el metabolismo de ritonavir. Por lo general, se logra la máxima inhibición del metabolismo del inhibidor de proteasa coadministrado con dosis de 100 mg diarios a 200 mg dos veces al día de ritonavir, y depende del inhibidor de proteasa coadministrado. Para mayor información sobre los efectos de ritonavir sobre el metabolismo del inhibidor de proteasa coadministrado consultar la sección 4.5 y consultar la ficha técnica del inhibidor de proteasa específico coadministrado.

Ritonavir dosificado como agente antirretroviral

Ritonavir es un inhibidor peptidomimético, activo por vía oral, de las aspartil proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH hace que la enzima sea incapaz de procesar el precursor de la poliproteína *gag-pol*, lo que lleva a la producción de partículas de VIH con morfología inmadura que son incapaces de iniciar nuevos ciclos de infección. Ritonavir tiene afinidad selectiva por la proteasa del VIH y posee escasa actividad inhibidora frente a las aspartil proteasas humanas.

El ritonavir fue el primer inhibidor de proteasa (aprobado en 1996) cuya eficacia se demostró en un ensayo clínico con variables clínicas. Sin embargo, debido a las propiedades inhibitorias metabólicas del ritonavir, en la práctica clínica, se utiliza mayoritariamente como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de proteasa (ver sección 4.2).

Efectos en el electrocardiograma

Se evaluó el intervalo QTcF en un ensayo cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y con comparador activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 45 adultos sanos a los que se sometió a 10 mediciones durante 12 horas en el día 3. La diferencia media máxima (límite superior de confianza 95%) en el intervalo QTcF con respecto a placebo fue de 5,5 (7,6) para ritonavir 400 mg dos veces al día. La exposición a ritonavir en el día 3 fue aproximadamente 1,5 veces mayor que la observada con la dosis de 600 mg administrada dos veces al día en el estado estacionario. Ningún sujeto experimentó una prolongación del intervalo QTcF que excediera el umbral de potencial relevancia clínica de 500 mseg.

Además, en el mismo ensayo se observó en el día 3 una prolongación moderada del intervalo PR en sujetos que recibían ritonavir. El cambio medio en el intervalo PR con respecto al valor inicial osciló entre 11,0 mseg y 24,0 mseg en las 12 horas posteriores a la administración de la dosis. El intervalo PR máximo fue de 252 mseg y no se observaron bloqueos cardíacos de segundo o tercer grado (ver sección 4.4).

Resistencias

Se han seleccionado aislados de VIH-1 resistentes a ritonavir *in vitro* y aislados obtenidos de pacientes tratados a dosis terapéuticas de ritonavir.

La reducción en la actividad antirretroviral de ritonavir se asocia principalmente a las mutaciones de la proteasa V82A/F/T/S y I84V. La acumulación de otras mutaciones en el gen de la proteasa (incluidos las de las posiciones 20, 33, 36, 46, 54, 71 y 90) pueden contribuir también a la resistencia a ritonavir. Por lo general, como las mutaciones acumuladas asociadas con la resistencia a ritonavir, pueden disminuir la sensibilidad a otros inhibidores de proteasa debido a la resistencia cruzada. Deben consultarse las fichas técnicas de otros inhibidores de proteasa o las continuas actualizaciones oficiales para una información específica relativa a las mutaciones de la proteasa relacionadas con una disminución de la respuesta a estos agentes.

Datos farmacodinámicos clínicos

En diversos estudios en pacientes infectados por VIH-1, se evaluó el efecto de ritonavir (solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales) sobre los marcadores biológicos de actividad de la

enfermedad, como el recuento de células CD4 y el ARN viral. Los estudios que se relacionan a continuación son los más importantes.

Uso en adultos

Un ensayo controlado finalizado en 1996, con ritonavir como terapia complementaria en pacientes infectados por VIH-1 tratados previa y ampliamente con análogos de nucleósidos y recuentos iniciales de células CD4 ≤ 100 células/ μ l produjo una reducción de la mortalidad y de los eventos que definen el SIDA. El cambio medio desde los valores iniciales durante 16 semanas para los niveles de carga viral fue de $-0,79 \log_{10}$ (descenso máximo medio de $1,29 \log_{10}$) en el grupo del ritonavir frente a $-0,01 \log_{10}$ en el grupo control. Los nucleósidos más frecuentemente utilizados en este estudio fueron zidovudina, estavudina, didanosina y zalcitabina.

En un ensayo finalizado en 1996, en el que participaron pacientes infectados por VIH-1 en estadio poco avanzado (CD4 200-500 células/ μ l) sin terapia antirretroviral previa, ritonavir en combinación con zidovudina o en monoterapia redujo la carga viral en plasma y produjo un aumento en el recuento de CD4. El cambio medio, desde los valores iniciales durante 48 semanas, para los niveles de carga viral fue de $-0,88 \log_{10}$ en el grupo de ritonavir, frente a $-0,66 \log_{10}$ en el grupo de ritonavir + zidovudina y frente a $-0,42 \log_{10}$ en el grupo de zidovudina.

La continuidad del tratamiento con ritonavir se debe evaluar por la carga viral debido a que existe la posibilidad de la aparición de resistencias, como se describe en la sección 4.1.

Uso en pediatría

En un ensayo clínico abierto finalizado en 1998, en niños infectados por VIH clínicamente estables, hubo una diferencia significativa ($p = 0,03$) en los niveles detectables de carga viral en favor del régimen triple (ritonavir, zidovudina y lamivudina), después de 48 semanas de tratamiento.

En un estudio finalizado en 2003, 50 niños de 4 semanas a 2 años de edad infectados por VIH-1, naïve a inhibidores de la proteasa y a lamiduvina, recibieron 350 ó 450 mg/m² de ritonavir cada 12 h coadministrados con 160 mg/m² de zidovudina cada 8 h y 4 mg/kg de lamivudina cada 12 h. En los análisis por intención de tratar, el 72 % y el 36 % de los pacientes lograron una reducción de ARN VIH-1 en plasma de ≤ 400 copias/ml en las semanas 16 y 104 respectivamente. La respuesta fue similar en ambos regímenes de dosis y en los pacientes de distintas edades.

En un estudio finalizado en 2000, 76 niños infectados por VIH-1 de 6 meses a 12 años de edad que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la proteasa ni con lamiduvina o estavudina, recibieron 350 ó 450 mg/m² de ritonavir cada 12 h coadministrados con lamivudina y estavudina. En los análisis por intención de tratar, el 50 % y el 57 % de los pacientes en los grupos de dosis de 350 y 450 mg/m², respectivamente, lograron una reducción de ARN del VIH-1 en plasma hasta alcanzar ≤ 400 copias/ml en la Semana 48.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No existe una formulación parenteral de ritonavir, por lo que no se ha determinado el grado de absorción ni la biodisponibilidad absoluta. La farmacocinética de ritonavir ha sido estudiada en adultos voluntarios infectados por VIH-1 que no estaban en ayunas mediante regímenes a dosis múltiples. Tras una dosificación múltiple, la acumulación de ritonavir es ligeramente menor que la prevista a partir de una dosis única debido a un aumento tiempo y dosis dependiente en el aclaramiento aparente (Cl/F). Las concentraciones valle de ritonavir descienden con el tiempo, posiblemente debido a la inducción enzimática, pero parecen estabilizarse al final de 2 semanas. El tiempo hasta obtener concentración máxima (T_{max}) permaneció constante en 4 h aproximadamente con el aumento de la dosis. La media del aclaramiento renal fue menor de 0,1 l/h y fue relativamente constante en todo el rango de dosis.

Los parámetros farmacocinéticos observados con varios regímenes de dosis de ritonavir en monoterapia se muestran en la siguiente tabla. Las concentraciones plasmáticas de ritonavir después de la administración de una dosis única de 100 mg en comprimido son similares a las de 100 mg en cápsula blanda tomado con alimentos.

	Régimen de dosis de ritonavir				
	100 mg una vez al día	100 mg dos veces al día ¹	200 mg una vez al día	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{valle} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 o 24} (µg·h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹Los valores están expresados como medias geométricas. Nota: se administró ritonavir después de las comidas en todos los regímenes de dosis.

Efecto de los alimentos en la absorción oral

Los alimentos reducen débilmente la biodisponibilidad de ritonavir comprimidos recubiertos con película. La administración de una dosis única de ritonavir comprimidos recubiertos con película con una comida moderadamente rica en grasa (857 kcal de las cuales el 31 % proviene de la grasa) o con una comida con alto contenido en grasa (907 kcal de las cuales el 52 % proviene de la grasa) se asoció con un descenso medio del 20-23% en el AUC y en la C_{max} de ritonavir.

Distribución

El volumen de distribución aparente (V_{B/F}) de ritonavir es de aproximadamente 20 – 40 l tras la administración de una dosis única de 600 mg. Ritonavir se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 98-99 % y es constante en un rango de 1,0 – 100 µg/ml. Ritonavir se une a la alfa 1-ácido glicoproteína (AAG) como a la albúmina sérica humana (ASH) con afinidad comparable. Los estudios de distribución tisular con ritonavir marcado con ¹⁴C en ratas mostraron que los tejidos que presentan mayor concentración de ritonavir son el hígado, las glándulas suprarrenales, páncreas, riñones y tiroides. El índice plasma/tejido medido en nódulos linfáticos de rata fue de aproximadamente 1, lo que sugiere que ritonavir se distribuye por el tejido linfático. Ritonavir penetra mínimamente en el cerebro.

Metabolismo o Biotransformación

Se ha registrado que ritonavir es metabolizado mayoritariamente en el hígado por el sistema citocromo P450, fundamentalmente por la familia de isoenzimas CYP3A y en menor medida por la isoforma CYP2D6. Los estudios en animales así como los ensayos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que ritonavir sufre principalmente un metabolismo oxidativo. Se han identificado 4 metabolitos de ritonavir en el hombre. El metabolito isopropiltiazol (M-2) generado por oxidación es el metabolito principal y tiene una actividad antiviral similar al compuesto del que procede. Sin embargo, la AUC del metabolito M-2 fue de aproximadamente un 3 % de la AUC del compuesto del que procede.

Dosis bajas de ritonavir han mostrado efectos importantes sobre la farmacocinética de otros inhibidores de proteasa (y otros productos metabolizados por CYP3A4) así como otros inhibidores de proteasa pueden afectar a la farmacocinética de ritonavir (ver sección 4.5).

Eliminación

Estudios en humanos con ritonavir marcado radioactivamente demostraron que la eliminación de ritonavir se produce fundamentalmente vía sistema hepatobiliar; se recuperó aproximadamente un 86 % del

marcador en las heces, parte del cual se esperaba que fuera ritonavir no absorbido. En estos estudios se encontró que la eliminación renal no es la principal vía de eliminación de ritonavir. Esto fue consistente con las observaciones en los estudios en animales.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en AUC o C_{max} entre hombres y mujeres. Los parámetros farmacocinéticos de ritonavir no se asociaron de forma estadísticamente significativa ni al peso corporal ni a la masa corporal magra. Los niveles plasmáticos de ritonavir en pacientes de 50-70 años, tras la administración de dosis de 100 mg de ritonavir en combinación con lopinavir o de dosis más altas de ritonavir en ausencia de otros inhibidores de la proteasa, son similares a los observados en adultos más jóvenes.

Pacientes con deterioro de la función hepática

Tras la administración de dosis múltiples de ritonavir a voluntarios sanos (500 mg dos veces al día) y a sujetos con deterioro hepático medio a moderado (Child Pugh clase A y B, 400 mg dos veces al día), la exposición a ritonavir, después de la normalización de la dosis, no fue significativamente diferente entre los dos grupos.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, ya que el aclaramiento renal de ritonavir es insignificante, no se esperan cambios en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos

Los parámetros farmacocinéticos de ritonavir en equilibrio estacionario se estudiaron en niños > 2 años infectados por VIH que habían recibido dosis desde 250 mg/m² dos veces al día, hasta 400 mg/m² dos veces al día. Las concentraciones de ritonavir obtenidas después de la administración de 350 a 400 mg/m² dos veces al día, en pacientes pediátricos son comparables a las obtenidas en adultos después de recibir 600 mg (aproximadamente 330 mg/m²) dos veces al día. Por grupos de dosis, el aclaramiento de ritonavir oral (CL/F/m²) fue de aproximadamente 1,5 a 1,7 veces más rápido en pacientes pediátricos de más de 2 años de edad que en pacientes adultos.

Los parámetros farmacocinéticos de ritonavir en estado estacionario se estudiaron en niños infectados por VIH menores de 2 años que recibieron un rango de dosis de 350 a 450 mg/m² dos veces al día. Las concentraciones de ritonavir obtenidas en este estudio mostraron una elevada variabilidad y resultaron algo menores que las obtenidas en adultos que recibieron 600 mg (aproximadamente 330 mg/m²) dos veces al día. Por grupos de dosis, el aclaramiento de ritonavir oral (CL/F/m²) disminuyó con la edad con valores medios de 9,0 L/h/m² en niños menores de tres meses, 7,8 L/h/m² en niños entre 3 y 6 meses y 4,4 L/h/m² en niños entre 6 y 24 meses.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales identificaron como principales órganos diana el hígado, la retina, el tiroides y el riñón. Los cambios hepáticos afectaron a elementos hepatocelulares, biliares y fagocíticos y estuvieron acompañados por un aumento de las enzimas hepáticas. Se ha observado hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina (RPE) y degeneración retiniana en todos los estudios con roedores llevados a cabo con ritonavir, pero no se ha observado en perros. Las pruebas ultraestructurales sugieren que estos cambios en la retina pueden ser secundarios a fosfolipidosis. Sin embargo, los ensayos clínicos no indicaron prueba alguna de cambios oculares inducidos por el medicamento en humanos. Todos los cambios tiroideos resultaron reversibles al interrumpirse la administración de ritonavir. La investigación clínica no ha descubierto ninguna alteración clínicamente significativa en las pruebas de función tiroidea. Se observaron cambios renales, incluidas degeneración tubular, inflamación crónica y proteinuria en ratas, y se considera que pueden atribuirse a una enfermedad espontánea específica de la especie. Por otra parte, en los ensayos clínicos no se observaron anomalías renales clínicamente significativas.

La toxicidad en el desarrollo observada en ratas (embriofetalidad, peso fetal reducido y retraso en la osificación y cambios viscerales, incluido el retraso en el descenso de los testículos) se produjo mayoritariamente a dosis tóxicas para la madre. La toxicidad del desarrollo observada en conejos (embriofetalidad, reducción del tamaño de la camada y peso fetal reducido) se produjo a dosis tóxicas para la madre.

No se ha descubierto que ritonavir sea mutagénico ni clastogénico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* incluido el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames con *S. typhimurium* y *E. coli*, ensayo con linfoma de ratón, prueba de micronúcleo de ratón y ensayos de aberración cromosómica en linfocitos humanos.

Los estudios de carcinogénesis de ritonavir a largo plazo en ratones y ratas revelaron un poder tumorigénico específico para estas especies, pero no son de relevancia en humanos

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimido:

Copovidona
Laurato de sorbitán (E493)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Calcio hidrogeno fosfato anhidro
Estearil fumarato de sodio

Cubierta pelicular:

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol
Hidroxipropil-celulosa (E463)
Talco (E553b)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)

6.2. Incompatibilidades

No aplica

6.3. Periodo de validez

Estuche conteniendo blísters: 24 meses
Estuche conteniendo frasco: 3 años.
Tras la primera apertura del frasco: 120 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C .

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de ritonavir están envasados en frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrado con tapón de polipropileno blanco resistente a los niños (tapón de rosca) y blísters de Alu-Alu. Tamaños de envase:

Frasco de HDPE: 30, 90 y 120 comprimidos.
Estuche conteniendo blísters unidosis precortados: 30, 90 y 120 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81039

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>