

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de ritonavir.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 87,75 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película amarelo, em forma de cápsula, biconvexo, de bordos biselados, com aproximadamente 19,1 mm × 10,2 mm, gravado com «M163» numa das faces e em branco na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Ritonavir está indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de doentes com infeção pelo VIH-1 (adultos e crianças com 2 anos de idade ou mais).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Ritonavir Mylan deve ser administrado por médicos com experiência no tratamento da infeção por VIH.

#### Posologia

##### *Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético*

Quando ritonavir é usado como potenciador farmacocinético de outros inibidores da protease deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento para o inibidor da protease específico.

Os seguintes inibidores da protease VIH-1 foram aprovados para utilização com ritonavir como potenciador farmacocinético, nas doses referidas.

##### *Adultos*

Amprenavir 600 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia

Atazanavir 300 mg uma vez ao dia com ritonavir 100 mg uma vez ao dia

Fosamprenavir 700 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia

Lopinavir coformulado com ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg ou 800 mg/200 mg

Saquinavir 1000 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, nos doentes previamente tratados com terapêutica antirretroviral (ART).

Iniciar o tratamento com saquinavir 500 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia durante os primeiros 7 dias, depois saquinavir 1000 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia nos doentes sem ART prévia.

Tipranavir 500 mg duas vezes ao dia com ritonavir 200 mg duas vezes ao dia (tipranavir com ritonavir não deve ser usado nos doentes sem ART prévia).

Darunavir 600 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia em doentes previamente submetidos a ART. Darunavir 800 mg uma vez ao dia com ritonavir 100 mg uma vez ao dia podem ser usados em alguns doentes previamente tratados com ART. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de darunavir para informação adicional sobre a administração uma vez ao dia em doentes previamente tratados com ART.

Darunavir 800 mg uma vez ao dia com ritonavir 100 mg em doentes não submetidos a terapêutica antirretroviral prévia

#### *Crianças e adolescentes*

Ritonavir é recomendado para crianças com 2 anos de idade ou mais. Para recomendações posológicas adicionais, consultar a informação do produto dos outros Inibidores da Protease aprovados para coadministração com ritonavir.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Dado que ritonavir é sobretudo metabolizado pelo fígado, pode ser adequado para uso com precaução como potenciador farmacocinético em doentes com insuficiência renal, dependendo do inibidor da protease específico com o qual for coadministrado. No entanto, visto que a depuração renal do ritonavir é negligenciável, não se prevê diminuição na depuração total nos doentes com compromisso renal. Para informação específica sobre a posologia em doentes com compromisso renal, consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do inibidor da protease coadministrado.

##### *Compromisso hepático*

Ritonavir não deve ser administrado como potenciador farmacocinético nos doentes com insuficiência hepática descompensada (ver secção 4.3). Na ausência de estudos de farmacocinética nos doentes com compromisso hepático grave estabilizado (Child Pugh Grau C) sem descompensação, deverá ter-se precaução quando ritonavir é usado como potenciador farmacocinético, dado que podem ocorrer níveis aumentados do IP administrado. Recomendações específicas para o uso de ritonavir como potenciador farmacocinético nos doentes com compromisso hepático dependem do inibidor da protease com o qual ele for coadministrado. O RCM do IP coadministrado deve ser revisto relativamente a inclusão de informação posológica específica nestes doentes.

##### *Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral*

##### *Adultos*

A dose recomendada de ritonavir é de 600 mg (6 comprimidos) duas vezes ao dia (total de 1200 mg por dia), por via oral.

Aumentando gradualmente a dose de ritonavir quando se inicia o tratamento pode ajudar a melhorar a tolerância. O tratamento deve ser iniciado com 300 mg (3 comprimidos) duas vezes ao dia durante um período de 3 dias e aumentado com incrementos de 100 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, até 600 mg, 2 × dia, por um período de tempo não superior a 14 dias. Os doentes não deverão continuar com 300 mg, duas vezes ao dia, por um período superior a 3 dias.

##### *População pediátrica (2 anos de idade ou mais)*

A dose recomendada de ritonavir em crianças é de 350 mg/m<sup>2</sup>, por via oral, duas vezes ao dia e não deve exceder 600 mg, duas vezes ao dia. O ritonavir deve ser iniciado com uma dose de 250 mg/m<sup>2</sup>, com aumentos de 50 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, em intervalos de 2 a 3 dias.

Outras dosagens/formas farmacêuticas poderão ser mais adequadas para administração nesta população.

Nas crianças mais crescidas poderá ser possível usar comprimidos para manutenção da dose de outras formas farmacêuticas.

**Tabela 1. Conversão da dose de pó para suspensão oral para comprimidos, em crianças**

<b>Dose de pó para suspensão oral</b>	<b>Dose de comprimido</b>
175 mg (2,2 ml) 2 × dia	200 mg de manhã e 200 mg à noite
350 mg (4,4 ml) 2 × dia	400 mg de manhã e 300 mg à noite
437,5 mg (5,5 ml) 2 × dia	500 mg de manhã e 400 mg à noite
525 mg (6,6 ml) 2 × dia	500 mg de manhã e 500 mg à noite

Não se recomenda o uso de ritonavir em crianças com idade inferior a 2 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Os dados de farmacocinética indicaram que não é necessário ajuste da dose para doentes idosos (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Atualmente, não existem dados específicos para este tipo de doentes e, por conseguinte, não é possível recomendar uma dose específica. A depuração renal do ritonavir é negligenciável; por isso, não se prevê uma diminuição na depuração total nos doentes com compromisso renal. Dado que o ritonavir possui uma forte ligação às proteínas é pouco provável que seja removido de forma significativa através da hemodiálise ou diálise peritoneal.

##### *Compromisso hepático*

Ritonavir é sobretudo metabolizado e eliminado pelo fígado. Os dados de farmacocinética indicam que não é necessário qualquer ajuste na dose dos doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Ritonavir não deve ser administrado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

##### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de ritonavir em crianças com idade inferior a 2 anos não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película de Ritonavir Mylan são administrados por via oral e devem ser tomados com alimentos (ver secção 5.2).

Os comprimidos revestidos por película de Ritonavir Mylan devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Quando o ritonavir é usado como potenciador farmacocinético de outros IPs, consultar o Resumo das Características do Medicamento do inibidor da protease coadministrado para contraindicações.

Ritonavir não deve ser administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral em doentes com doença hepática descompensada.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o ritonavir é um potente inibidor das biotransformações mediadas pela CYP3A e CYP2D6. Os seguintes medicamentos são contraindicados quando usados

com ritonavir e, salvo aviso em contrário, a contraindicação baseia-se no potencial do ritonavir inibir o metabolismo do medicamento coadministrado, resultando em exposição aumentada ao medicamento coadministrado e risco de acontecimentos adversos clinicamente importantes.

O efeito modulador enzimático do ritonavir pode depender da dose. Para alguns medicamentos as contraindicações podem ser mais relevantes quando o ritonavir é usado como medicamento antirretroviral do que quando é usado como potenciador farmacocinético (por ex. rifabutina e voriconazol):

**Tabela 2. Medicamentos contraindicados quando usados com Ritonavir**

<b>Classe de medicamento</b>	<b>Medicamentos na classe</b>	<b>Fundamentação</b>
<b>Níveis aumentados ou diminuídos do medicamento concomitante</b>		
Antagonista dos Recetores Alfa <sub>1</sub> Adrenérgicos	Alfuzosina	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina que podem causar hipotensão grave (ver secção 4.5).
Analgésicos	Petidina, propoxifeno	Concentrações plasmáticas aumentadas de norpetidina e propoxifeno. Por conseguinte, aumentando o risco de depressão respiratória grave ou anomalias hematológicas ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
Antianginosos	Ranolazina	Concentrações plasmáticas aumentadas de ranolazina que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
Antineoplásicos	Neratinib	Concentrações plasmáticas aumentadas de neratinib que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.5).
	Venetoclax	Concentrações plasmáticas aumentadas de venetoclax. Risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de aumento de dose (ver secção 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina	Concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
Antibióticos	Ácido fusídico	Concentrações plasmáticas aumentadas de ácido fusídico e de ritonavir.
Antifúngicos	Voriconazol	O uso concomitante de ritonavir (400 mg duas vezes dia e mais) e voriconazol é contraindicado devido a redução nas concentrações plasmáticas de voriconazol e possível perda de efeito (ver secção 4.5)
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por estes medicamentos.

<b>Classe de medicamento</b>	<b>Medicamentos na classe</b>	<b>Fundamentação</b>
Medicamentos antigota	Colquicina	Potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.4 e 4.5).
Antimicobacterianos	Rifabutina	O uso concomitante de ritonavir (500 mg duas vezes ao dia) administrado como medicamento antirretroviral e rifabutina devido a um aumento nas concentrações séricas de rifabutina e risco de reações adversas, incluindo uveíte (ver secção 4.4). As recomendações relativas ao uso de ritonavir como potenciador farmacocinético com rifabutina estão descritas na secção 4.5.
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidona	Concentrações plasmáticas aumentadas de lurasidona que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
	Clozapina, pimozida	Concentrações plasmáticas aumentadas de clozapina e pimozida. Por conseguinte, aumentando o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
	Quetiapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina que podem causar coma. A administração concomitante com quetiapina é contraindicada (ver secção 4.5).
Derivados da Cravagem do Centeio	Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados da cravagem do centeio causando toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasospasmo e isquemia.
Modificadores da Motilidade GI	Cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por este medicamento.
Agentes modificadores de lípidos		
Inibidores da HMG Co-A Reductase	Lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina; aumentando por conseguinte o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).
Inibidor de proteína de transferência de triglicérideos microssomal (MTTP)	Lomitapida	Concentrações plasmáticas aumentadas de lomitapida (ver secção 4.5).
Inibidores da PDE5	Avanafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de avanafil (ver secções 4.4 e 4.5).

Classe de medicamento	Medicamentos na classe	Fundamentação
	Sildenafil	Contraindicado quando usado apenas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Concentrações plasmáticas aumentadas de sildenafil. Por conseguinte, aumentando o potencial para efeitos adversos associados ao sildenafil (que incluem hipertensão e síncope). Ver secções 4.4 e 4.5 para administração concomitante de sildenafil em doentes com disfunção erétil.
	Vardenafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de vardenafil (ver secções 4.4 e 4.5).
Sedativos/hipnóticos	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e triazolam	Concentrações plasmáticas aumentadas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e triazolam. Por conseguinte, aumentando o risco de sedação extrema e depressão respiratória causadas por estes medicamentos. (Para precauções sobre a administração parentérica de midazolam, ver secção 4.5)
<b>Nível diminuído do medicamento ritonavir</b>		
Preparações de Plantas Medicinais	Hipericão	Preparações de plantas medicinais contendo Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ) devido ao risco de concentrações plasmáticas diminuídas e de efeitos clínicos diminuídos do ritonavir (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O ritonavir não é uma cura para a infeção pelo VIH-1 ou SIDA. Os doentes tratados com ritonavir ou com qualquer outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH-1.

Quando o ritonavir é usado como potenciador farmacocinético com outros IPs, deverá ter-se em consideração toda a informação acerca das advertências e precauções relevantes para esse IP específico, pelo que deve ser consultado o Resumo das Características desse IP.

#### Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético

##### *Doentes com diarreia crónica ou malabsorção*

Recomenda-se acompanhamento extra em caso de diarreia. A frequência relativamente elevada de diarreia durante o tratamento com ritonavir pode comprometer a absorção e a eficácia (devido a redução na adesão ao tratamento) do ritonavir ou de outros medicamentos concomitantes. Vômitos graves e persistentes e/ou diarreia associados ao uso de ritonavir podem também comprometer a função renal. É aconselhável vigiar a função renal nos doentes com insuficiência renal.

##### *Hemofilia*

Em doentes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores da protease foram notificados casos de aumento de hemorragia, incluindo aparecimento espontâneo de hematomas e hemartroses. Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com inibidores da protease continuou ou foi reintroduzido nos casos em que o tratamento foi interrompido. Foi evocada uma relação de causalidade, embora o mecanismo de ação não esteja esclarecido. Deste modo, os doentes hemofílicos deverão ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

### *Peso e parâmetros metabólicos*

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

### *Pancreatite*

Deve ter-se em consideração a possibilidade de pancreatite caso se verifiquem sintomas clínicos (náuseas, vômitos, dor abdominal) ou anomalias nos valores laboratoriais (tais como valores séricos aumentados de lipase ou amilase) sugestivos de ocorrência de pancreatite. Os doentes que apresentam estes sinais ou sintomas devem ser avaliados e o tratamento com ritonavir suspenso no caso de diagnóstico de pancreatite (ver secção 4.8).

### *Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica*

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento.

As doenças autoimunes (tais como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reconstituição imunológica, no entanto, o tempo descrito de início dos primeiros sintomas é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

### *Doença hepática*

Ritonavir não deve ser administrado em doentes com doença hepática descompensada (ver secção 4.2). Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar a informação do produto relevante para estes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e deverão ser monitorizados de acordo com a prática clínica habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou suspensão do tratamento.

### *Doença renal*

Visto que a depuração renal do ritonavir é negligenciável, não se prevê diminuição na depuração total nos doentes com compromisso renal (ver também secção 4.2).

Com o uso de tenofovir disoproxil fumarato (DF) na prática clínica foi descrita insuficiência renal, compromisso renal, creatinina elevada, hipofosfatemia e tubulopatia proximal (incluindo síndrome de Fanconi) (ver secção 4.8).

### *Osteonecrose*

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar de a etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a



procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

#### *Prolongamento do intervalo PR*

Ritonavir mostrou causar um prolongamento do intervalo PR, modesto e assintomático, em alguns adultos saudáveis. Foram notificados casos raros de bloqueio auriculoventricular de 2º ou 3º grau em doentes tratados com ritonavir com doença cardíaca estrutural subjacente e anomalias pré-existentes no sistema de condução, ou em doentes tratados com medicamentos com reconhecida capacidade para prolongarem o intervalo PR (por ex. verapamilo e atazanavir). O ritonavir deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.1).

#### Interações com outros medicamentos

##### *Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral*

As seguintes advertências e precauções deverão ser consideradas quando ritonavir é administrado como medicamento antirretroviral. Quando o ritonavir é administrado como potenciador farmacocinético, nas doses de 100 mg e 200 mg, não se pode assumir que também se aplicarão as advertências e precauções seguintes. Quando o ritonavir é administrado como potenciador farmacocinético, devem considerar-se as informações completas de advertências e precauções desse IP específico, pelo que deve ser consultada a secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento desse IP para determinar se a informação abaixo é aplicável.

##### *Inibidores da PDE5*

Deverá ter-se precaução especial ao prescrever sildenafil ou tadalafil no tratamento da disfunção erétil em doentes tratados com ritonavir. A coadministração de ritonavir com estes medicamentos pode aumentar substancialmente as suas concentrações e pode resultar em reações adversas associadas, como por exemplo hipotensão e ereção prolongada (ver secção 4.5). O uso concomitante de avanafil ou vardenafil com ritonavir é contraindicado (ver secção 4.3). O uso concomitante de sildenafil com ritonavir está contraindicado nos doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

##### *Inibidores da HMG-CoA reductase*

Os inibidores da HMG-CoA reductase, sinvastatina e lovastatina, são largamente dependentes da CYP3A4 para o seu metabolismo, pelo que não se recomenda o uso concomitante de ritonavir com sinvastatina ou lovastatina devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabiomiólise. Deverá também ter-se precaução e deverá considerar-se uma redução nas doses se o ritonavir for usado concomitantemente com atorvastatina, que é metabolizada em menor grau pela CYP3A. Embora a eliminação da rosuvastatina não seja dependente da CYP3A, foi descrito um aumento na exposição à rosuvastatina com a administração concomitante com ritonavir. O mecanismo desta interação não é claro, mas pode ser o resultado de inibição do transportador. Quando utilizadas com ritonavir como potenciador farmacocinético ou como antirretroviral, deverão administrar-se as doses mais baixas de atorvastatina ou rosuvastatina. O metabolismo da pravastatina ou fluvastatina não depende da CYP3A e não se esperam interações com ritonavir. Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

##### *Colquicina*

Foram notificadas interações fatais e que colocam a vida em risco em doentes tratados com colquicina e inibidores potentes da CYP3A como o ritonavir (ver secções 4.3 e 4.5).

##### *Digoxina*

Ter especial precaução ao prescrever ritonavir a doentes a receber tratamento com digoxina porque se prevê que a coadministração de ritonavir com digoxina aumente os níveis de digoxina. Os níveis aumentados de digoxina podem diminuir ao longo do tempo (ver secção 4.5).

Nos doentes que já estejam a tomar digoxina quando é iniciado o tratamento com ritonavir, a dose de digoxina deve ser reduzida para metade da dose normal do doente e este deve ser vigiado mais

cuidadosamente do que o habitual, durante várias semanas, após iniciada a coadministração de ritonavir e digoxina.

Nos doentes que já estejam a tomar ritonavir quando é iniciado o tratamento com digoxina, esta deve ser introduzida de forma mais gradual do que o habitual. Durante este período os níveis de digoxina devem ser monitorizados de forma mais rigorosa do que a habitual, fazendo ajustes da dose, como necessário, com base nos resultados clínicos, eletrocardiográficos e níveis de digoxina.

#### *Etinilestradiol*

Devem ser considerados métodos contraceptivos locais ou outros métodos não hormonais quando ritonavir é administrado em doses terapêuticas ou doses baixas, dado que o ritonavir pode diminuir o efeito e alterar o perfil hemorrágico uterino quando coadministrado com contraceptivos contendo estradiol.

#### *Glucocorticoides*

Não é recomendado o uso concomitante de ritonavir e fluticazona ou outros glucocorticoides que são metabolizados pela CYP3A4, a não ser que o benefício potencial supere o risco de efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal (ver secção 4.5).

#### *Trazodona*

Ter precaução especial ao prescrever ritonavir a doentes a receber tratamento com trazodona. A trazodona é um substrato da CYP3A4 e prevê-se que a coadministração de ritonavir aumente os seus níveis. Em estudos de interação de doses simples em voluntários saudáveis observaram-se reações adversas de náuseas, tonturas, hipotensão e síncope (ver secção 4.5).

#### *Rivaroxabano*

Não é recomendado o uso de ritonavir em doentes a receber tratamento com rivaroxabano, devido ao risco aumentado de hemorragia (ver secção 4.5).

#### *Riociguat*

O uso concomitante de ritonavir não é recomendado devido ao potencial aumento na exposição de riociguat (ver secção 4.5).

#### *Vorapaxar*

O uso concomitante de ritonavir não é recomendado devido ao potencial aumento na exposição de vorapaxar (ver secção 4.5).

#### *Bedaquilina*

Inibidores potentes do CYP3A4, tais como os inibidores da protease, podem aumentar a exposição à bedaquilina, o que pode potencialmente aumentar o risco de reações adversas relacionadas com a bedaquilina. Por conseguinte, a associação de bedaquilina com ritonavir deve ser evitada. No entanto, se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com ritonavir deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.5 e consultar o Resumo das Características do Medicamento bedaquilina).

#### *Delamanid*

A coadministração de delamanid com um inibidor potente do CYP3A (ritonavir) pode aumentar a exposição ao metabolito de delamanid, que tem sido associado a prolongamento do intervalo QTc. Por conseguinte, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com ritonavir, recomenda-se a monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.5 e consultar o Resumo das Características do Medicamento de delamanid).

#### *Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético*

Os perfis de interação dos inibidores da protease VIH, coadministrados com dose baixa de ritonavir, dependem do inibidor da protease específico coadministrado.

Para uma descrição dos mecanismos e potenciais mecanismos que contribuem para o perfil de interação dos IPs, ver secção 4.5. Por favor, rever também o Resumo das Características do Medicamento para o IP potenciado específico.

#### *Saquinavir*

Não devem usar-se doses de ritonavir superiores a 100 mg duas vezes ao dia. Doses mais elevadas de ritonavir foram associadas a uma incidência aumentada de reações adversas. A coadministração de saquinavir e ritonavir causou reações adversas graves, principalmente cetoacidose e problemas hepáticos, especialmente em doentes com doença hepática preexistente.

A combinação saquinavir/ritonavir não deve ser administrada juntamente com rifampicina, devido ao risco de hepatotoxicidade grave (manifestando-se com transaminases hepáticas elevadas) se os três fármacos forem administrados em conjunto (ver secção 4.5).

#### *Tipranavir*

A coadministração de tipranavir com 200 mg de ritonavir foi associado a notificações de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo algumas mortes. Recomenda-se vigilância extra nos doentes com hepatite B crónica ou com coinfeção com hepatite C, dado que estes doentes têm um risco aumentado de hepatotoxicidade.

Não devem ser usadas doses de ritonavir inferiores a 200 mg, duas vezes ao dia, porque podem alterar o perfil de eficácia da associação.

#### *Fosamprenavir*

A coadministração de fosamprenavir com ritonavir em doses superiores a 100 mg, duas vezes ao dia, não foi clinicamente avaliada. O uso de doses mais elevadas de ritonavir pode alterar o perfil de segurança da associação, pelo que a mesma não é recomendada.

#### *Atazanavir*

A coadministração de atazanavir com ritonavir em doses superiores a 100 mg, uma vez ao dia, não foi clinicamente avaliada. O uso de doses mais elevadas de ritonavir pode alterar o perfil de segurança de atazanavir (efeitos cardíacos, hiperbilirrubinemia), pelo que não é recomendado. Apenas quando atazanavir e ritonavir são coadministrados com efavirenz, pode ser considerado um aumento na dose de ritonavir para 200 mg, uma vez ao dia. Neste caso, recomenda-se monitorização clínica rigorosa. Para mais informação consultar o Resumo das Características do Medicamento de atazanavir.

### Excipientes

Este medicamento contém 87,75 mg de sódio por comprimido, equivalente a 4,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

A dose diária máxima deste produto é equivalente a 53% da ingestão diária máxima recomendada da OMS de sódio.

O Ritonavir é considerado um medicamento com um alto teor de sódio. Tal deve ser tomado em consideração especialmente para pessoas numa dieta baixa em sódio.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral

O ritonavir possui elevada afinidade para várias isoformas do citocromo P450 (CYP) e pode inibir a oxidação pela seguinte ordem de grandeza: CYP3A > CYP2D6. A administração concomitante de ritonavir e produtos medicinais metabolizados essencialmente pela CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas dos outros medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e os seus efeitos adversos. Para determinados medicamentos (por ex. alprazolam) os efeitos inibitórios de ritonavir na CYP3A4 podem diminuir ao longo do tempo.

Ritonavir possui também elevada afinidade para a glicoproteína P e pode inibir este transportador. O efeito inibitório do ritonavir (com ou sem outros inibidores da protease) na atividade gp-P pode diminuir ao longo do tempo (por ex. digoxina e fexofenadina – ver quadro abaixo «Efeitos do ritonavir nos medicamentos não antirretrovirais»). Ritonavir pode induzir glucuronidação e oxidação pelas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, aumentando desse modo a biotransformação de alguns medicamentos metabolizados por estas vias e pode resultar numa exposição sistêmica diminuída a esses medicamentos, a qual pode diminuir ou reduzir o seu efeito terapêutico.

O Resumo das Características do Medicamento do inibidor da protease coadministrado também inclui informação importante sobre interações medicamentosas quando o ritonavir é usado como potenciador farmacocinético.

#### Medicamentos que afetam os níveis de ritonavir

Os níveis séricos de ritonavir podem ser reduzidos pelo uso concomitante de preparações de plantas medicinais com hipericão (*Hypericum perforatum*). Isto deve-se à indução das enzimas que metabolizam os medicamentos pelo hipericão. As preparações de plantas medicinais que contenham hipericão não devem ser usadas em associação com ritonavir. Se um doente estiver já a tomar hipericão, deverá suspender a sua administração e, se possível, verificar os níveis virais. Os níveis de ritonavir podem aumentar quando a administração de hipericão é interrompida. A dose de ritonavir pode necessitar de ajuste. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a suspensão do tratamento com hipericão (ver secção 4.3).

Os níveis séricos de ritonavir podem ser afetados por determinados produtos medicinais coadministrados (por ex. delavirdina, efavirenz, fenitoína e rifampicina). Estas interações são descritas nos quadros de interações medicamentosas abaixo.

#### Medicamentos que são afetados pelo uso de ritonavir

As interações entre ritonavir e inibidores da protease, medicamentos antirretrovirais além dos inibidores da protease e outros medicamentos antirretrovirais são descritas nos quadros abaixo. Esta lista não se destina a ser inclusiva ou abrangente. Devem ser consultados os RCM individuais.

**Tabela 3. Interações Medicamentosas – Ritonavir com Inibidores da Protease**

Medicamento coadministrado	Dose de medicamento coadministrado (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Medicamento avaliado	AUC	C <sub>min</sub>
Amprenavir	600 cada 12 h	100 cada 12 h	Amprenavir <sup>2</sup>	↑ 64%	↑ 5 vezes
Ritonavir aumenta os níveis séricos de amprenavir como resultado da inibição da CYP3A4. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia de 600 mg de amprenavir, duas vezes ao dia, com ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia. Ritonavir solução oral não deve ser coadministrado com amprenavir solução oral em crianças devido ao risco de toxicidade dos excipientes de ambas as formulações. Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de amprenavir.					
Atazanavir	300 cada 24 h	100 cada 24 h	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11 vezes
				Atazanavir <sup>1</sup>	↑ 2 vezes
Ritonavir aumenta os níveis séricos de atazanavir como resultado da inibição da CYP3A4. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia de 300 mg de atazanavir, uma vez ao dia, com ritonavir 100 mg, uma vez ao dia, em doentes previamente tratados. Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de atazanavir.					

Medicamento coadministrado	Dose de medicamento coadministrado (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Medicamento avaliado	AUC	C <sub>min</sub>
Darunavir	600, dose única	100 cada 12 h	Darunavir	↑ 14 vezes	
Ritonavir aumenta os níveis séricos de darunavir como resultado da inibição da CYP3A. Darunavir deve ser administrado com ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Não foram estudadas doses de ritonavir superiores a 100 mg duas vezes ao dia com darunavir. Para informação adicional, consultar o Resumo das Características do Medicamento de darunavir.					
Fosamprenavir	700 cada 12 h	100 cada 12 h	Amprenavir	↑ 2.4 vezes	↑ 11 vezes
Ritonavir aumentou os níveis séricos de amprenavir (de fosamprenavir) como resultado da inibição da CYP3A4. O fosamprenavir deve ser administrado com ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia do fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia, com ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia. Não foram estudadas doses de ritonavir superiores a 100 mg, duas vezes ao dia, com fosamprenavir. Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de fosamprenavir.					
Indinavir	800 cada 12 h	100 cada 12 h	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
	400 cada 12 h	400 cada 12 h	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4 vezes
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir aumenta os níveis séricos de indinavir como resultado da inibição da CYP3A4. Não foram estabelecidas doses apropriadas para esta associação com respeito a segurança e eficácia. O benefício mínimo da potenciação farmacocinética mediada pelo ritonavir é conseguido com doses superiores a 100 mg, duas vezes ao dia. Nos casos de coadministração de ritonavir (100 mg, duas vezes ao dia) e indinavir (800 mg, duas vezes ao dia) deve ter-se precaução, dado que o risco de nefrolíase pode estar aumentado.					
Nelfinavir	1250 cada 12 h	100 cada 12 h	Nelfinavir	↑ 20 a 39%	ND
	750, única	500 cada 12 h	Nelfinavir	↑ 152%	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir aumenta os níveis séricos de nelfinavir como resultado da inibição da CYP3A4. Não foram estabelecidas doses apropriadas para esta associação, com respeito a eficácia e segurança. O benefício mínimo da potenciação farmacocinética mediada pelo ritonavir é conseguido com doses superiores a 100 mg, duas vezes ao dia.					
Saquinavir	1000 cada 12 h	100 cada 12 h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 15-vezes	↑ 5-vezes
			Ritonavir	↔	↔
	400 cada 12 h	400 cada 12 h	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 17-vezes	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir aumenta os níveis séricos de saquinavir como resultado da inibição do CYP3A4. Saquinavir não deve ser administrado em associação com ritonavir. Ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia com saquinavir 1000 mg, duas vezes ao dia, proporciona uma exposição sistémica a saquinavir durante 24 horas semelhante ou superior à obtida com saquinavir 1200 mg, três vezes ao dia, sem ritonavir.					
Num estudo clínico investigando a interação entre a rifampicina 600 mg uma vez ao dia e saquinavir 1000 mg com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, em voluntários saudáveis, verificou-se após 1 a 5 dias de coadministração, uma toxicidade hepatocelular grave com aumento de transaminases até 20 vezes superior ao limite superior dos valores normais. A combinação saquinavir/ritonavir não deve ser administrada juntamente com rifampicina, devido ao risco de hepatotoxicidade grave.					
Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de saquinavir.					

Medicamento coadministrado	Dose de medicamento coadministrado (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Medicamento avaliado	AUC	C <sub>min</sub>
Tipranavir	500 cada 12 h	200 cada 12 h	Tipranavir	↑ 11 vezes	↑ 29 vezes
			Ritonavir	↓ 40%	ND
Ritonavir aumenta os níveis sanguíneos de tipranavir como resultado da inibição da CYP3A. Tipranavir deve ser administrado com doses baixas de ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Doses de ritonavir inferiores a 200 mg, duas vezes ao dia, não devem ser usadas com tipranavir porque podem alterar a eficácia da associação. Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de tipranavir.					
ND: Não determinado.					
	<sup>1</sup>	Baseado na comparação de estudo cruzado para 400 mg atazanavir, uma vez ao dia.			
	<sup>2</sup>	Baseado na comparação de estudo cruzado para 1200 mg amprenavir, duas vezes ao dia.			
	<sup>3</sup>	Baseado na comparação de estudo cruzado para 800 mg indinavir, três vezes ao dia.			
	<sup>4</sup>	Baseado na comparação de estudo cruzado para 600 mg saquinavir, três vezes ao dia.			

**Tabela 4. Interações medicamentosas – Ritonavir com medicamentos antirretrovirais além dos inibidores da protease**

Medicamento coadministrado	Dose de medicamento coadministrado (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Medicamento avaliado	AUC	C <sub>min</sub>
Didanosina	200 cada 12 h	600 cada 12 h, 2 h depois	Didanosina	↓ 13%	↔
Dado que ritonavir é recomendado para ser tomado com alimentos e a didanosina deve ser tomada com o estômago vazio, estes medicamentos devem ser tomados com um intervalo de 2,5 h. Não devem ser necessárias alterações na dose.					
Delavirdina	400 cada 8 h	600 cada 12 h	Delavirdina <sup>1</sup>	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
Com base na comparação dos dados históricos, a farmacocinética da delavirdina não pareceu ser afetada pelo ritonavir. Quando usado em associação com delavirdina, pode ser necessária redução na dose de ritonavir.					
Efavirenz	600 cada 24 h	500 cada 12 h	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
Quando o efavirenz foi coadministrado com o ritonavir como antirretroviral observou-se uma frequência mais elevada de reações adversas (por ex, tonturas, náuseas, parestesia) e de anomalias laboratoriais (enzimas hepáticas elevadas).					
Maraviroc	100 cada 12 h	100 cada 12 h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir aumenta os níveis séricos de maraviroc como resultado da inibição da CYP3A. Maraviroc pode ser administrado com ritonavir para potenciar a exposição ao maraviroc. Para informação adicional, consultar o Resumo das Características do Medicamento de maraviroc.					
Nevirapina	200 cada 12 h	600 cada 12 h	Nevirapina	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
A coadministração de ritonavir com nevirapina não causou alterações clinicamente relevantes na farmacocinética tanto da nevirapina como do ritonavir.					
Raltegravir	400 única	100 cada 12 h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
A coadministração de ritonavir e raltegravir resulta numa ligeira redução dos níveis de raltegravir					
Zidovudina	200 cada 8 h	300 cada 6 h	Zidovudina	↓ 25%	ND
Ritonavir pode induzir glucuronidação da zidovudina, resultando em níveis ligeiramente diminuídos de zidovudina. Não deverão ser necessárias alterações nas doses.					
ND: Não determinado					
	<sup>1</sup>	Baseado na comparação de grupos paralelos.			

**Tabela 5. Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados**

Medicamentos coadministrados	Dose de medicamentos coadministrados (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados	Efeito na C <sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados
<b>Antagonista dos Recetores Alfa<sub>1</sub> Adrenérgicos</b>				
Alfuzosina	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina, pelo que está <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).			
<b>Derivados Anfetamínicos</b>				
Anfetamina	É possível que Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê aumento nas concentrações de anfetaminas e seus derivados. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir (ver secção 4.4).			
<b>Analgésicos</b>				
Buprenorfina	16, cada 24 h	100, cada 12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolitos glucurónidos			↔	↔
Os aumentos nos níveis plasmáticos de buprenorfina e dos seus metabolitos ativos não provocaram alterações farmacodinâmicas clinicamente importantes numa população de doentes com tolerância aos medicamentos opioides. Por conseguinte, pode não ser necessário o ajuste da dose de buprenorfina ou de ritonavir quando ambos são coadministrados. Quando o ritonavir é usado em associação com outro inibidor da protease e buprenorfina, o RCM do inibidor da protease coadministrado deve ser revisto relativamente à informação específica da dose.				
Petidina, propoxifeno	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de norpetidina e propoxifeno, pelo que é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).			
Fentanilo	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4 pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de fentanilo. Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e adversos (incluindo depressão respiratória) quando o fentanilo é administrado concomitantemente com ritonavir.			
Metadona <sup>1</sup>	5, dose única	500 cada 12 h,	↓ 36%	↓ 38%
Pode ser necessário aumentar a dose de metadona quando administrada concomitantemente com ritonavir administrado como antirretroviral ou como potenciador farmacocinético devido à indução de glucuronidação. Deverá ser considerado ajuste na dose com base na resposta clínica do doente ao tratamento com metadona.				

<b>Medicamentos coadministrados</b>	<b>Dose de medicamentos coadministrados (mg)</b>	<b>Dose de Ritonavir (mg)</b>	<b>Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados</b>	<b>Efeito na C<sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados</b>
Morfina	Os níveis de morfina podem estar diminuídos devido a indução de glucuronidação pelo ritonavir coadministrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.			
<b>Antianginosos</b>				
Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, prevê-se que as concentrações de ranolazina aumentem. A administração concomitante com ranolazina é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).			
<b>Antiarrítmicos</b>				
Amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, e quinidina, pelo que é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).			
Digoxina	0.5 dose única IV	300 cada 12 h, 3 dias	↑ 86%	ND
	0.4 dose única oral	200 cada 12 h, 13 dias	↑ 22%	↔
Esta interação pode dever-se à modificação da glicoproteína P, do efluxo da digoxina mediado pelo ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Os níveis aumentados de digoxina observados nos doentes tratados com ritonavir podem diminuir ao longo do tempo (ver secção 4.4).				
<b>Antiasmáticos</b>				
Teofilina <sup>1</sup>	3 mg/kg cada 8 h	500 cada 12 h	↓ 43%	↓ 32%
Quando coadministrada com ritonavir pode ser necessária uma dose aumentada de teofilina, devido à indução da CYP1A2.				
<b>Antineoplásicos e inibidores de cinase</b>				
Afatinib	20 mg, dose única	200 cada 12 h/1 h antes	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, dose única	200 cada 12 h/ coadministrado	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, dose única	200 cada 12 h/6 h depois	↑ 11%	↑ 5%
As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à Proteína de Resistência do Cancro da Mama (BCRP) e à inibição aguda da P-gp pelo ritonavir. A extensão do aumento na AUC e C <sub>max</sub> depende do momento da administração do ritonavir. Precaução ao administrar afatinib com ritonavir (consultar o RCM de afatinib). Monitorizar as RAMs relacionadas com afatinib.				
Abemaciclib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A4 pelo ritonavir.			
A coadministração de abemaciclib e ritonavir deve ser evitada. Se esta coadministração for considerada inevitável, consultar o RCM de abemaciclib para recomendações de ajuste de dose. Monitorizar as RAM relacionadas com abemaciclib.				



<b>Medicamentos coadministrados</b>	<b>Dose de medicamentos coadministrados (mg)</b>	<b>Dose de Ritonavir (mg)</b>	<b>Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados</b>	<b>Efeito na C<sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados</b>
Apalutamida	<p>A apalutamida é um indutor moderado a forte da CYP3A4 e poderá levar a uma diminuição da exposição ao ritonavir e à potencial perda de resposta virológica. Além disso, as concentrações séricas podem estar aumentadas quando coadministrada com ritonavir, o que pode resultar em potenciais acontecimentos adversos graves, incluindo convulsões.</p> <p>A utilização concomitante de ritonavir com apalutamida não é recomendada.</p>			
Ceritinib	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo ritonavir. Precaução ao administrar ceritinib com ritonavir. Consultar o RCM de ceritinib para recomendações de ajuste de dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com ceritinib.</p>			
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	<p>As concentrações séricas podem aumentar quando coadministrados com ritonavir, resultando em potencial aumento na incidência de reações adversas.</p>			
Encorafenib	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas quando coadministrado com ritonavir, o que pode resultar no aumento do risco de toxicidade, incluindo do risco de acontecimentos adversos graves, tais como o prolongamento do intervalo QT. A coadministração de encorafenib e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e se ritonavir tiver de ser utilizado, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados por questões de segurança.</p>			
Fostamatinib	<p>A coadministração de fostamatinib com ritonavir pode aumentar a exposição ao metabolito de fostamatinib R406, resultando em acontecimentos adversos relacionados com a dose, tais como hepatotoxicidade, neutropenia, hipertensão ou diarreia. Consultar o RCM de fostamatinib para recomendações de redução da dose, se ocorrerem tais acontecimentos.</p>			
Ibrutinib	<p>As concentrações séricas de ibrutinib podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, resultando no aumento do risco de toxicidade, incluindo o risco aumentado de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibrutinib e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e se ritonavir tiver que ser usado, reduza a dose de ibrutinib para 140 mg e monitorize de perto a toxicidade do doente.</p>			
Neratinib	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A4 pelo ritonavir.</p> <p>O uso concomitante de neratinib com ritonavir é contraindicado devido a reações potenciais graves e/ou que ameaçam a vida, incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.3).</p>			
Venetoclax	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, resultando em risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de aumento de dose (ver secção 4.3 e consultar o RCM de venetoclax).</p> <p>Nos doentes que completaram a fase de aumento de dose e estão a receber uma dose diária estável de venetoclax, a dose de venetoclax deve ser reduzida em pelo menos 75% quando utilizada com inibidores fortes do CYP3A (consultar o RCM de venetoclax para recomendações de dose).</p>			

Medicamentos coadministrados	Dose de medicamentos coadministrados (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados	Efeito na C <sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados
<b>Anticoagulantes</b>				
Dabigatran etexilato Edoxabano	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da P-gp por ritonavir. A monitorização clínica e/ou a redução de dose dos anticoagulantes orais diretos (ACOD) deve ser considerada quando um ACOD transportado pela P-gp mas não metabolizado pela CYP3A4, incluindo o dabigatran etexilato e o edoxabano, é coadministrado com ritonavir.			
Rivaroxabano	10, dose única	600 cada 12 h	↑ 153%	↑ 55%
A inibição da CYP3A e gp-P causou níveis plasmáticos aumentados e efeitos farmacodinâmicos de rivaroxabano que podem causar um risco aumentado de hemorragia. Portanto, o uso de ritonavir não é recomendado em doentes a receber tratamento com rivaroxabano.				
Vorapaxar	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir. A coadministração de vorapaxar com ritonavir não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de vorapaxar).			
Varfarina	5, dose única	400 cada 12 h		
S-Varfarina			↑ 9%	↓ 9%
R-Varfarina			↓ 33%	↔
A indução da CYP1A2 e CYP2C9 causou níveis diminuídos de varfarina, verificando-se pequeno efeito farmacocinético na S-varfarina quando coadministrada com ritonavir. Níveis diminuídos de R-varfarina podem originar redução na anticoagulação, pelo que se recomenda monitorização dos parâmetros de anticoagulação quando a varfarina é coadministrada com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.				
<b>Anticonvulsivantes</b>				
Carbamazepina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas da carbamazepina. Recomenda-se monitorização cuidadosa quando a carbamazepina é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Divalproato, lamotrigina, fenitoína	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral induz oxidação pela CYP2C9 e glucuronidação, pelo que se prevê que diminua as concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou efeitos terapêuticos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir. A fenitoína pode diminuir os níveis séricos de ritonavir.			
<b>Antidepressivos</b>				
Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina	É possível que ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê que aumente as concentrações de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina ou sertralina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir (ver secção 4.4).			
Desipramina	100 dose única oral	500 cada 12 h	↑ 145%	↑ 22%
A AUC e C <sub>max</sub> do metabolito 2-hidroxi diminuiram 15 e 67%, respetivamente. Recomenda-se redução na dose da desipramina quando coadministrada com ritonavir como antirretroviral.				

Medicamentos coadministrados	Dose de medicamentos coadministrados (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados	Efeito na C <sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados
Trazodona	50, dose única	200 cada 12 h	↑ 2,4-vezes	↑ 34%
<p>Verificou-se um aumento na incidência de reações adversas relacionadas com trazodona quando coadministrada com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Se a trazodona for coadministrada com ritonavir, a associação deve ser usada com precaução, iniciando a trazodona na dose mais baixa e monitorizando a resposta clínica e a tolerabilidade.</p>				
<b>Medicamentos usados para o tratamento da gota</b>				
Colquicina	<p>Espera-se que as concentrações de colquicina aumentem quando coadministrada com ritonavir.</p> <p>Foram notificadas interações medicamentosas fatais e que colocam a vida em risco em doentes tratados com colquicina e ritonavir (inibição da CYP3A4 e gp-P) em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.3 e 4.4). Consultar o Resumo das Características do Medicamento de colquicina.</p>			
<b>Anti-histamínicos</b>				
Astemizol, terfenadina	<p>É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina, pelo que é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).</p>			
Fexofenadina	<p>Ritonavir pode modificar a glicoproteína P mediada pelo efluxo da fexofenadina, quando administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, resultando em concentrações aumentadas de fexofenadina. Os níveis aumentados de fexofenadina podem diminuir ao longo do tempo, durante a indução.</p>			
Loratadina	<p>Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas da loratadina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a loratadina é administrada concomitantemente com ritonavir.</p>			
<b>Anti-infecciosos</b>				
Ácido fusídico	<p>É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas tanto do ácido fusídico como do ritonavir, pelo que é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).</p>			
Rifabutina <sup>1</sup>	150 por dia	500 cada 12 h	↑ 4-vezes	↑ 2.5- vezes
Metabolito 25-O-desacetil rifabutina			↑ 38-vezes	↑ 16- vezes
<p>Devido ao elevado aumento na AUC da rifabutina, o uso concomitante desta com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral é <b>contraindicado</b> (ver secção 4.3). Pode ser indicada redução na dose de rifabutina para 150 mg três vezes por semana para determinados IPs, quando coadministrada com ritonavir como potenciador farmacocinético. Consultar o Resumo das Características do Medicamento para recomendações específicas.</p> <p>Devem ser consideradas orientações oficiais sobre o tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH.</p>				
Rifampicina	<p>Embora a rifampicina possa induzir metabolismo do ritonavir, dados limitados indicam que quando são coadministradas doses elevadas de ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) com rifampicina, o efeito adicional indutor da rifampicina (próximo daquele do próprio ritonavir) é insignificante e pode não ter um efeito clínico relevante nos níveis do ritonavir na terapêutica com doses elevadas de ritonavir. Desconhece-se o efeito do ritonavir na rifampicina.</p>			

Medicamentos coadministrados	Dose de medicamentos coadministrados (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados	Efeito na C <sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados
Voriconazol	200 cada 12 h	400 cada 12 h	↓ 82%	↓ 66%
	200 cada 12 h	100 cada 12 h	↓ 39%	↓ 24%
O uso concomitante de ritonavir administrado como medicamento antirretroviral e voriconazol está <b>contraindicado</b> , devido a redução nas concentrações de voriconazol (ver secção 4.3). Deve ser evitada a coadministração de voriconazol e ritonavir administrado como potenciador farmacocinético, a não ser que a avaliação do benefício/risco para o doente justifique o uso de voriconazol.				
Atovaquona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral induz glucuronidação, pelo que se prevê diminuição nas concentrações plasmáticas da atovaquona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando a atovaquona é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Bedaquilina	Não existe um estudo de interação apenas com ritonavir. Num estudo de interação de dose única de bedaquilina e dose múltipla de lopinavir/ritonavir, a AUC da bedaquilina aumentou em 22%. Este aumento é provavelmente devido ao ritonavir e pode ser observado um efeito mais pronunciado durante a coadministração prolongada. Devido ao risco de reações adversas relacionadas com a bedaquilina, a coadministração deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com ritonavir deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.4 e consultar o Resumo das Características do Medicamento bedaquilina).			
Claritromicina	500 cada 12 h,	200 cada 8 h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolito 14-OH claritromicina			↓ 100%	↓ 99%
Devido à ampla janela terapêutica da claritromicina não deve ser necessária redução na dose em doentes com função renal normal. Doses de claritromicina superiores a 1 g por dia não deverão ser coadministradas com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Nos doentes com insuficiência renal deverá ser considerada redução na dose: nos doentes com uma depuração da creatinina de 30 a 60 ml/min a dose deve ser reduzida 50%, nos doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/min a dose deve ser reduzida 75%.				
Delamanid	Não existe um estudo de interação apenas com ritonavir. Num estudo de interação medicamentosa em voluntários saudáveis com delamanid 100 mg duas vezes ao dia e lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia durante 14 dias, a exposição do metabolito de delamanid DM-6705 estava 30% aumentada. Devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc associado ao DM-6705, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com ritonavir, recomenda-se monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.4 e consultar o Resumo das Características do Medicamento de delamanid).			
Eritromicina, itraconazol	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas da eritromicina e itraconazol. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a eritromicina ou itraconazol são administrados concomitantemente com ritonavir.			
Cetoconazol	200 por dia	500 cada 12 h	↑ 3,4-vezes	↑ 55%
Ritonavir inibe o metabolismo do cetoconazol mediado pela CYP3A. Devido a uma incidência aumentada de reações adversas hepáticas e gastrointestinais, deverá ser considerada uma redução na dose de cetoconazol quando coadministrado com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.				

Medicamentos coadministrados	Dose de medicamentos coadministrados (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados	Efeito na C <sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados
Sulfametoxazol/ Trimetoprim <sup>2</sup>	800/160, dose única	500 cada 12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
Não deverá ser necessária alteração na dose de sulfametoxazol/trimetoprim durante o tratamento concomitante com ritonavir.				
<b>Antipsicóticos/Neurolépticos</b>				
Clozapina, pimizida	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de clozapina ou pimizida, pelo que é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).			
Haloperidol, risperidona, tioridazina	É possível que o ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê aumento nas concentrações de haloperidol, risperidona e tioridazina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir.			
Lurasidona	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de lurasidona aumentem. A administração concomitante com lurasidona é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).			
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem. A administração concomitante de ritonavir e quetiapina é <b>contraindicada</b> , pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina (ver secção 4.3).			
<b>Agonistas β<sub>2</sub> (longa ação)</b>				
Salmeterol	Ritonavir inibe a CYP3A4 pelo que se prevê um aumento pronunciado nas concentrações plasmáticas de salmeterol. Por conseguinte, não se recomenda o seu uso concomitante.			
<b>Antagonistas dos Canais de Cálcio</b>				
Amlodipina, diltiazem, nifedipina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas dos antagonistas dos canais de cálcio. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.			
<b>Antagonistas dos recetores da endotelina</b>				
Bosentano	A coadministração de bosentano e ritonavir pode aumentar as concentrações máximas de bosentano no estado estacionário (C <sub>max</sub> ) e área sob a curva (AUC).			
Riociguat	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo ritonavir. A coadministração de riociguat com ritonavir não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de riociguat).			
<b>Derivados da Cravagem do Centeio</b>				
Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas dos derivados da cravagem do centeio, pelo que é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).			
<b>Modificadores da motilidade GI</b>				
Cisaprida	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida, pelo que é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).			

Medicamentos coadministrados	Dose de medicamentos coadministrados (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados	Efeito na C <sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados
<b>Antivirico de ação direta para o VHC</b>				
Glecaprevir/ pibrentasvir	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição de glicoproteína-P, BCRP e OATP1B pelo ritonavir.			
Não se recomenda a administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e ritonavir devido a um risco aumentado de aumentos de ALT associados com o aumento da exposição ao glecaprevir.				
<b>Inibidores da Protease do VHC</b>				
Simeprevir	200 qd	100 q12 h	↑ 7,2-vezes	↑ 4,7-vezes
Devido à inibição da CYP3A4, o ritonavir aumenta as concentrações plasmáticas de simeprevir. Não se recomenda a coadministração de ritonavir com simeprevir.				
<b>Inibidores da HMG Co-A Reductase</b>				
Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina	Os inibidores da HMG-CoA reductase que são altamente dependentes do metabolismo pela CYP3A, tais como a lovastatina e sinvastatina, podem ter as suas concentrações plasmáticas substancialmente aumentadas quando coadministrados com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Dado que as concentrações aumentadas de lovastatina e sinvastatina podem causar miopatias, incluindo rabdomiólise, a associação destes medicamentos com ritonavir é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3). A atorvastatina é menos dependente do metabolismo pela CYP3A. Embora a eliminação da rosuvastatina não seja dependente da CYP3A, foi descrito um aumento na exposição à rosuvastatina com a administração concomitante de ritonavir. O mecanismo desta interação não é claro, mas pode ser o resultado de inibição do transportador. Quando usadas com ritonavir como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral, devem administrar-se as doses mais baixas possíveis de atorvastatina ou rosuvastatina. O metabolismo da pravastatina e fluvastatina não depende da CYP3A e não se esperam interações com ritonavir. Se for recomendado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina.			
<b>Contracetivos hormonais</b>				
Etinilestradiol	50 µg dose única	500 cada 12 h	↓ 40%	↓ 32%
Devido a reduções nas concentrações de etinilestradiol, deve ser considerado o uso de métodos contracetivos de barreira ou não hormonais com o uso concomitante com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. É possível que ritonavir altere o perfil de hemorragia uterina e reduza a eficácia dos contracetivos contendo estradiol (ver secção 4.4).				
<b>Imunossupressores</b>				
Ciclosporina, tacrolímus, everolímus	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas de ciclosporina, tacrolímus ou everolímus. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.			
<b>Agentes modificadores de lípidos</b>				
Lomitapida	Os inibidores de CYP3A4 aumentam a exposição de lomitapida, com inibidores fortes aumentando a exposição de, aproximadamente, 27 vezes. Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de lomitapida aumentem. A utilização concomitante de ritonavir com lomitapida é contraindicada (ver as informações de prescrição para lomitapida) (ver secção 4.3).			
<b>Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)</b>				
Avanafil	50, dose única	600 cada 12 h	↑ 13-vezes	↑ 2,4-vezes
O uso concomitante de avanafil com ritonavir é <b>contraindicado</b> (ver secção 4.3).				

Medicamentos coadministrados	Dose de medicamentos coadministrados (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados	Efeito na C <sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados
Sildenafil	100, dose única	500 cada 12 h	↑ 11-vezes	↑ 4-vezes
<p>O uso concomitante de sildenafil com ritonavir para o tratamento da disfunção erétil administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético deve ser efetuado com precaução e em nenhuma circunstância deverão as doses de sildenafil exceder 25 mg em 48 horas (ver secção 4.4). O uso concomitante de sildenafil com ritonavir está <b>contraindicado</b> nos doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).</p>				
Tadalafil	20, dose única	200 cada 12 h	↑ 124%	↔
<p>O uso concomitante de tadalafil com ritonavir para o tratamento da disfunção erétil administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético deve ser feito com precaução com doses reduzidas não superiores a 10 mg de tadalafil, cada 72 horas, com maior monitorização das reações adversas (ver secção 4.4).</p> <p>Quando o tadalafil é usado concomitantemente com ritonavir em doentes com hipertensão arterial pulmonar, consultar o Resumo das Características do Medicamento de tadalafil.</p>				
Vardenafil	5, dose única	600 cada 12 h	↑ 49-vezes	↑ 13-vezes
<p>O uso concomitante de vardenafil com ritonavir é <b>contraindicado</b> (ver secção 4.3).</p>				
<b>Sedativos/hipnóticos</b>				
Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e parentérica	<p>É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam, pelo que é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).</p> <p>Midazolam é extensamente metabolizado pelo CYP3A4. A coadministração com ritonavir pode causar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Não se realizou nenhum estudo de interação medicamentosa para a coadministração de ritonavir com benzodiazepinas.</p> <p>Com base em informação referente a outros inibidores da CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas do midazolam aumentem significativamente quando o midazolam é administrado por via oral. Por conseguinte, ritonavir não deve ser coadministrado com midazolam administrado por via oral (ver secção 4.3), no entanto deve usar-se de precaução ao coadministrar ritonavir com midazolam administrado por via parentérica. A informação relativa ao uso concomitante de midazolam administrado por via parentérica com outros inibidores da protease sugere um possível aumento de 3 – 4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam. Se ritonavir for coadministrado com midazolam administrado por via parentérica, a administração deverá ser feita numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou em local semelhante, de modo a garantir uma monitorização clínica rigorosa e gestão médica adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.</p>			
Triazolam	0.125 dose única	200, 4 doses	↑ > 20 vezes	↑ 87%
<p>É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de triazolam, pelo que é <b>contraindicada</b> (ver secção 4.3).</p>				
Petidina	50 dose única oral	500 cada 12 h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolito norpetidina			↑ 47%	↑ 87%
<p>É <b>contraindicado</b> o uso de petidina com ritonavir devido a concentrações aumentadas do metabolito, norpetidina, que possui atividade analgésica e estimuladora do SNC. Concentrações elevadas de norpetidina podem aumentar o risco de efeitos no SNC (por ex., convulsões), ver secção 4.3.</p>				

Medicamentos coadministrados	Dose de medicamentos coadministrados (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados	Efeito na C <sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados
Alprazolam	1, dose única	200 cada 12 h, 2 dias	↑ 2,5 vezes	↔
		500 cada 12 h, 10 dias	↓ 12%	↓ 16%
O metabolismo do alprazolam foi inibido após a introdução de ritonavir. Após o uso de ritonavir durante 10 dias, não se observou qualquer efeito inibitório do ritonavir. Deve ter-se precaução durante os primeiros dias quando alprazolam é coadministrado com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, antes de ter ocorrido indução do metabolismo do alprazolam.				
Buspirona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê aumento das concentrações plasmáticas da buspirona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a buspirona é administrada concomitantemente com ritonavir.			
<b>Sedativos</b>				
Zolpidem	5	200, 4 doses	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem e ritonavir podem ser coadministrados com monitorização cuidadosa de efeitos sedativos excessivos.				
<b>Antitabágicos</b>				
Bupropiona	150	100 cada 12 h	↓ 22%	↓ 21%
		600 cada 12 h	↓ 66%	↓ 62%
A bupropiona é essencialmente metabolizada pela CYP2B6. Espera-se que a administração concomitante de bupropiona com doses repetidas de ritonavir diminua os níveis da bupropiona. Considera-se que estes efeitos representam indução no metabolismo da bupropiona. No entanto, dado que o ritonavir mostrou também inibir a CYP2B6 <i>in vitro</i> , a dose recomendada de bupropiona não deve ser excedida. Contrariamente à administração prolongada de ritonavir, não se observou interação importante com a bupropiona após a administração a curto prazo de doses baixas de ritonavir (200 mg duas vezes ao dia durante 2 dias) sugerindo que possam ocorrer reduções nas concentrações de bupropiona vários dias após o início da administração concomitante de ritonavir.				
<b>Esteroides</b>				
Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, por via inalatória, injetável ou nasal	Em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona administrado por via inalatória ou nasal foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal (os níveis plasmáticos de cortisol estavam diminuídos 86% no estudo referido acima); efeitos semelhantes podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados pela CYP3A, como por exemplo budesonida e triamcinolona. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético a não ser que o potencial benefício supere o risco de efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deverá ser considerada uma redução na dose do glucocorticoide com monitorização cuidadosa dos efeitos sistémicos e locais ou a substituição por um glucocorticoide que não seja substrato da CYP3A4 (por ex. beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, pode ser necessária redução progressiva da dose por um período de tempo mais longo.			



<b>Medicamentos coadministrados</b>	<b>Dose de medicamentos coadministrados (mg)</b>	<b>Dose de Ritonavir (mg)</b>	<b>Efeito na AUC dos medicamentos coadministrados</b>	<b>Efeito na C<sub>max</sub> dos medicamentos coadministrados</b>
Dexametasona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas da dexametasona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a dexametasona é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Prednisolona	20	200 cada 12 h	↑ 28%	↑ 9%
Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a prednisolona é administrada concomitantemente com ritonavir. A AUC do metabolito prednisolona aumentou 37 a 28%, respetivamente, após 4 e 14 dias com ritonavir.				
<b>Terapêutica hormonal de substituição da tiroide</b>				
Levotiroxina	Foram notificados casos pós-comercialização que indicam uma eventual interação entre medicamentos que contêm ritonavir e levotiroxina. A hormona estimuladora da tiroide (TSH) deve ser monitorizada nos doentes tratados com levotiroxina pelo menos durante o primeiro mês após o início e/ou interrupção do tratamento com ritonavir.			
ND: Não determinado				
<sup>1</sup> Baseado na comparação de um grupo paralelo				
<sup>2</sup> Sulfametoxazol foi coadministrado com trimetoprim.				

Quando o ritonavir foi coadministrado com disopiramida, mexiletina ou nefazodona foram notificados acontecimentos neurológicos e cardíacos. Não pode ser excluída a possibilidade de interação medicamentosa.

Além das interações descritas acima, dado que ritonavir possui elevada ligação às proteínas, deve ser considerada a possibilidade de aumento de efeitos tóxicos e efeitos terapêuticos, devido a substituição da ligação às proteínas dos medicamentos concomitantes.

#### Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético

No Resumo das Características do Medicamento do inibidor da protease coadministrado é incluída informação importante relativa às interações medicamentosas quando ritonavir é usado como potenciador farmacocinético.

#### *Inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>*

Os inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> (por ex. omeprazol ou ranitidina) podem diminuir as concentrações dos inibidores da protease coadministrados. Para informação específica relativa ao impacto da administração concomitante de fármacos redutores de acidez, consultar o Resumo das Características do Medicamento do inibidor da protease coadministrado. Com base nos estudos de interação com inibidores da protease potenciados com ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), a administração concomitante de omeprazol ou ranitidina não modifica significativamente a eficácia do ritonavir como potenciador farmacocinético, apesar de uma ligeira alteração na exposição (cerca de 6 – 18%).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Um número elevado (6100 nados-vivos) de mulheres grávidas foi exposto a ritonavir durante a gravidez; destes, 2800 nados-vivos foram expostos durante o primeiro trimestre de gravidez. Estes dados referem-se largamente a exposições nas quais o ritonavir foi usado com terapêutica concomitante, não nas doses terapêuticas de ritonavir mas em doses mais baixas como um potenciador farmacocinético de outros IPs. Estes dados não mostram qualquer aumento na percentagem de

malformações relativamente às percentagens observadas nos sistemas de vigilância de malformações na população geral. Os dados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver 5.3). Ritonavir pode ser utilizado durante a gravidez se clinicamente necessário.

O ritonavir interage de modo adverso com os contraceptivos orais (COs). Por conseguinte, durante o tratamento deverá ser usado um método contraceptivo alternativo, seguro e eficaz.

#### Amamentação

Dados limitados e publicados reportam que ritonavir está presente no leite humano.

Não existe informação sobre os efeitos do ritonavir na amamentação do recém-nascido ou sobre os efeitos do medicamento na lactação. Devido ao potencial risco de (1) transmissão do VIH (em recém-nascidos VIH-negativos), (2) desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais (em recém-nascidos VIH-positivos) e (3) reações adversas graves no recém-nascido em amamentação, as mulheres que vivem com VIH e em tratamento com ritonavir não deverão amamentar os recém-nascidos.

#### Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do ritonavir na fertilidade em humanos. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos do ritonavir sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. As tonturas são um efeito adverso conhecido que deverá ser tomado em consideração na condução de veículos e na utilização de máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

##### *Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético*

As reações adversas associadas ao uso de ritonavir como potenciador farmacocinético dependem do IP específico coadministrado. Para informação sobre reações adversas, consultar o RCM do IP específico coadministrado.

##### *Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral*

#### Reações adversas de estudos clínicos e experiência pós-comercialização em doentes adultos

As reações adversas mais frequentemente descritas entre os doentes tratados com ritonavir isolado ou em associação com outros medicamentos antirretrovirais foram gastrointestinais (incluindo diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal (quadrantes superiores e inferiores)), problemas neurológicos (incluindo parestesias e parestesias orais) e fadiga/astenia.

#### Tabela de reações adversas

Foram descritas as seguintes reações adversas de intensidade moderada a grave, com possível ou provável relação com ritonavir. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os acontecimentos descritos como sendo de frequência desconhecida foram identificados através da vigilância pós-comercialização.

**Tabela 6. Reações adversas em estudos clínicos e pós-comercialização, em doentes adultos**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Leucócitos diminuídos, hemoglobina diminuída, neutrófilos diminuídos, eosinófilos aumentados, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Neutrófilos aumentados
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade, incluindo urticária e edema da face
	Raros	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, gota, edema e edema periférico, desidratação (geralmente associada a sintomas gastrointestinais)
	Pouco frequentes	Diabetes mellitus
	Raros	Hiperglicemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Disgeusia, parestesia oral e periférica, cefaleias, tonturas, neuropatia periférica
	Frequentes	Insónias, ansiedade, confusão, perturbações da atenção, síncope, convulsões
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva
Cardiopatias	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, hipotensão incluindo hipotensão ortostática, extremidades frias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Faringite, dor orofaríngea, tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal (quadrantes superiores e inferiores), náuseas, diarreia (incluindo grave com desequilíbrio eletrolítico), vômitos, dispepsia
	Frequentes	Anorexia, flatulência, ulcerações da boca, hemorragia gastrointestinal, doença de refluxo gastroesofágico, pancreatite
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatite (incluindo AST, ALT e GGT aumentadas), bilirrubina sérica aumentada (incluindo icterícia)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Prurido, erupção (incluindo eritematosa e maculopapular)
	Frequentes	Acne
	Raros	Síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica (TEN)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia e dor nas costas
	Frequentes	Miosite, rabdomiólise, mialgia, miopatia/CPK aumentado

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Micção aumentada, insuficiência renal (por ex. oligúria, creatinina elevada)
	Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda
	Desconhecido	Nefrolitíase
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequente	Menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga incluindo astenia, rubor, sensação de calor
	Frequentes	Febre, perda de peso
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Amilase aumentada, tiroxina total e livre diminuída.
	Pouco frequentes	Glucose aumentada, magnésio aumentado, fosfatase alcalina aumentada.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

Em doentes tratados com ritonavir, isolado ou em associação com outros medicamentos antirretrovirais, observaram-se aumentos nas transaminases hepáticas, excedendo cinco vezes o limite máximo normal, hepatite clínica e icterícia.

#### Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. As doenças autoimunes (tais como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo descrito de início dos primeiros sintomas é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Nos doentes tratados com ritonavir observou-se pancreatite, incluindo naqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Observaram-se alguns casos fatais. Os doentes com doença por VIH avançada podem estar em risco de aumento de triglicéridos e de pancreatite (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

#### *Populações pediátricas*

O perfil de segurança de ritonavir em crianças com 2 anos de idade e mais velhas é semelhante ao observado nos adultos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

### Sintomas

A experiência humana da sobredosagem aguda com ritonavir é limitada. Um doente num estudo clínico recebeu 1500 mg/dia de ritonavir durante dois dias e referiu parestesias que desapareceram depois da redução da dose. Na pós-comercialização foi descrito um caso de insuficiência renal com eosinofilia.

Os sinais de toxicidade observados em animais (ratinhos e ratos) incluíram diminuição da atividade, ataxia, dispneia e tremores.

### Gestão

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com ritonavir. O tratamento da sobredosagem deverá consistir em medidas de suporte gerais incluindo os sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Devido às características de solubilidade e possibilidade de eliminação trans-intestinal, propõe-se, como tratamento para a sobredosagem, a lavagem gástrica e a utilização de carvão ativado. Dado que o ritonavir é largamente metabolizado pelo fígado e possui uma ligação forte às proteínas, é pouco provável que a diálise seja benéfica na remoção significativa do medicamento.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivírico para uso sistémico, inibidores da protease, código ATC: J05A E03

#### Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético

A potenciação farmacocinética do ritonavir baseia-se na atividade do ritonavir como um potente inibidor do metabolismo mediado pela CYP3A4. O grau de potenciação está relacionado com a via metabólica do inibidor da protease coadministrado e o impacto do inibidor da protease coadministrado no metabolismo do ritonavir. Geralmente obtém-se inibição máxima do metabolismo do inibidor da protease coadministrado com doses de ritonavir de 100 mg por dia ou 200 mg duas vezes ao dia e esta depende do inibidor da protease coadministrado. Para informação adicional sobre o efeito de ritonavir no metabolismo do inibidor da protease coadministrado, ver secção 4.5 e consultar o Resumo das Características do Medicamento dos IPs específicos coadministrados.

#### Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral

O ritonavir é um inibidor peptidomimético das aspartil proteases do VIH-1 e VIH-2, ativo por via oral. A inibição da protease do VIH torna a enzima incapaz de processar o precursor da poliproteína *gag-pol*, o que conduz à produção de partículas VIH com morfologia imatura, incapazes de iniciar novos ciclos de infeção. O ritonavir possui uma afinidade seletiva para a protease do VIH e possui reduzida atividade inibidora das aspartil proteases humanas.

Ritonavir foi o primeiro inibidor da protease (aprovado em 1996) para o qual foi demonstrada eficácia num estudo com objetivos clínicos. No entanto, devido às propriedades inibitórias do metabolismo do ritonavir, o seu uso mais predominante na prática clínica é a administração como potenciador farmacocinético de outros inibidores da protease (ver secção 4.2).

#### Efeitos no eletrocardiograma

O intervalo QTcF foi avaliado num estudo cruzado, aleatorizado, controlado com placebo e substância ativa (400 mg de moxifloxacina, uma vez ao dia) em 45 adultos saudáveis, nos quais foram efetuadas

10 medições durante 12 horas no Dia 3. A diferença média máxima (limite superior do intervalo de confiança de 95%) no QTcF do placebo foi de 5,5 (7,6) para a dosagem de ritonavir de 400 mg duas vezes ao dia. A exposição ao ritonavir no Dia 3 foi aproximadamente 1,5 vezes superior à observada com 600 mg, duas vezes ao dia, no estado estacionário. Nenhum indivíduo apresentou um aumento no intervalo QTcF  $\geq 60$  milésimos de segundo (msec) comparativamente aos valores iniciais ou um intervalo QTcF que excedesse o limite potencialmente relevante do ponto de vista clínico de 500 milésimos de segundo (msec).

No mesmo estudo e no Dia 3 também se observou um prolongamento modesto do intervalo PR nos indivíduos tratados com ritonavir. As alterações médias relativamente aos valores iniciais no intervalo PR foram de 11,0 a 24,0 milésimos de segundo (msec) no intervalo de 12 horas após a administração. O intervalo PR máximo observado foi de 252 milésimos de segundo (msec) e não se observaram bloqueios cardíacos de segundo ou de terceiro grau (ver secção 4.4).

### Resistência

Foram selecionados *in vitro* isolados de VIH-1 resistentes ao ritonavir e isolados de doentes tratados com doses terapêuticas de ritonavir.

A redução na atividade antirretroviral de ritonavir está essencialmente associada às mutações V28A/F/T/S e 184V da protease. A acumulação de outras mutações no gene da protease (incluindo nas posições 20, 33, 36, 46, 54, 71 e 90) pode também contribuir para resistência ao ritonavir. Em geral, porque as mutações associadas à resistência ao ritonavir se acumulam, a sensibilidade para selecionar outros IP pode diminuir devido a resistência cruzada. Para informação específica relativa às mutações da protease associadas a redução na resposta a estes medicamentos devem ser consultados os Resumo das Características do Medicamento de outros inibidores da protease ou as atualizações oficiais contínuas.

### Resultados clínicos de farmacodinâmica

Os efeitos do ritonavir (isoladamente ou em combinação com outros antirretrovirais) nos marcadores biológicos de atividade da doença, tais como a contagem de células CD4 e ARN vírico, foram avaliados em vários estudos com doentes infetados pelo VIH-1. Os estudos seguintes são os mais importantes.

#### *Uso em adultos*

Um estudo controlado, completado em 1996, com ritonavir como terapêutica adicional em doentes infetados pelo VIH-1, com extensa terapêutica prévia com análogos de nucleósidos e contagens iniciais de células CD4  $\leq 100$  células/ $\mu$ l mostrou uma redução na mortalidade e no número de elementos de diagnóstico de SIDA. A alteração média, ao longo das 16 semanas, a partir do valor inicial, para os níveis de ARN do VIH foi de  $-0,79 \log_{10}$  (redução média máxima:  $1,29 \log_{10}$ ) no grupo tratado com ritonavir versus  $-0,01 \log_{10}$  no grupo de controlo. Os análogos de nucleósidos mais utilizados neste estudo foram a zidovudina, estavudina, didanosina e zalcitabina.

Num estudo completado em 1996 em doentes com infeção pelo VIH-1 em fase menos avançada (CD4 200 – 500 células/ $\mu$ l) e sem terapêutica antirretroviral prévia, o ritonavir, em combinação com a zidovudina ou isoladamente, reduziu a carga vírica plasmática e aumentou a contagem de células CD4. A variação média a partir dos valores iniciais e durante as 48 semanas, dos níveis de ARN do VIH foi de  $-0,88 \log_{10}$  no grupo tratado com ritonavir, comparativamente com  $-0,66 \log_{10}$  no grupo tratado com ritonavir e zidovudina e com  $-0,42 \log_{10}$  no grupo tratado com zidovudina.

A continuação do tratamento com ritonavir deverá ser avaliada pela carga vírica devido à possibilidade de emergência de resistência como descrito na secção 4.1.

### *Uso em pediatria*

Num estudo aberto, completado em 1998, efetuado em crianças clinicamente estáveis, infetadas pelo VIH, observou-se uma diferença significativa ( $p=0,03$ ) nos níveis detetáveis de ARN a favor de um regime triplo (ritonavir, zidovudina e lamivudina) após 48 semanas de tratamento.

Num estudo completado em 2003, 50 crianças com infeção VIH-1, com idades compreendidas entre 4 semanas e 2 anos e não tratadas previamente com inibidor da protease e lamivudina, receberam 350 ou 450 mg/m<sup>2</sup> de ritonavir cada 12 horas, coadministrado com zidovudina 160 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas e lamivudina 4 mg/kg cada 12 horas. Na análise de intenção de tratar 72% e 36% dos doentes atingiram redução no ARN VIH-1 plasmático  $\leq 400$  cópias/ml às Semanas 16 e 104, respetivamente. A resposta foi semelhante em ambos os regimes de tratamento e grupos etários.

Num estudo completado em 2000, 76 crianças com infeção VIH-1, com idades compreendidas entre 6 meses e 12 anos e não tratadas previamente com inibidor da protease e lamivudina e/ou estavudina, receberam 350 ou 450 mg/m<sup>2</sup> de ritonavir a cada 12 horas, coadministrado com lamivudina e estavudina. Na análise de intenção de tratar, 50% e 57% dos doentes nos grupos que receberam as doses de 350 e 450 mg/m<sup>2</sup>, respetivamente, atingiram redução no ARN VIH-1 plasmático  $\leq 400$  cópias/ml à Semana 48.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Não existe uma formulação parentérica de ritonavir, não tendo sido, por conseguinte, determinada a extensão de absorção e a biodisponibilidade absoluta. A farmacocinética do ritonavir nos regimes de dose múltipla com alimentos, foi estudada em voluntários adultos infetados pelo VIH. Com doses múltiplas, a acumulação de ritonavir situa-se ligeiramente abaixo dos valores previstos para uma dose única devido a um aumento na depuração aparente (Cl/F) relacionado com a dose e o tempo. As concentrações de vale do ritonavir diminuem com o tempo, possivelmente devido a indução enzimática, mas parecem estabilizar após 2 semanas. O tempo até à concentração máxima ( $T_{max}$ ) permaneceu constante em aproximadamente 4 horas com doses crescentes. A depuração renal foi em média inferior a 0,1 l/h e foi relativamente constante nos limites de dose.

Os parâmetros de farmacocinética observados com vários esquemas de dosagem de ritonavir isolado são apresentados no quadro abaixo. As concentrações plasmáticas de ritonavir após administração de uma dose única de um comprimido de 100 mg são semelhantes às da cápsula de gelatina mole de 100 mg, com alimentos.

**Tabela 7. Regime posológico de Ritonavir**

	100 mg 1 × dia	100 mg 2 × dia <sup>1</sup>	200 mg 1 × dia	200 mg 2 × dia	600 mg 2 × dia
$C_{max}$ (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
$C_{vale}$ (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 ou 24</sub> (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 a 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Valores expressos como média geométrica. Nota: ritonavir foi administrado após uma refeição em todos os regimes descritos.

### *Efeitos dos alimentos na absorção oral*

Os alimentos diminuem ligeiramente a biodisponibilidade do comprimido de ritonavir. A administração de uma dose única de ritonavir comprimido de 100 mg com uma refeição com teor moderado de gordura (857 kcal, 31% de gordura) ou uma refeição com elevado teor de gordura

(907 kcal, 52% de gordura) foi associada a uma redução média de 20 – 23% na AUC e  $C_{max}$  de ritonavir.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente ( $V_B/F$ ) de ritonavir é de aproximadamente 20 – 40 l após uma dose única de 600 mg. Verificou-se que a ligação do ritonavir às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 98 – 99% e é constante no intervalo das concentrações de 1,0 – 100 µg/ml. O ritonavir liga-se quer à glicoproteína ácida alfa-1 humana (AAG), quer à albumina do soro humano (HSA), com afinidades comparáveis.

Estudos de distribuição nos tecidos com ritonavir marcado com carbono 14, em ratos, revelaram que as concentrações mais elevadas de ritonavir ocorreram no fígado, suprarrenais, pâncreas, rins e tireoide. A relação tecido/plasma de aproximadamente 1, medida nos gânglios linfáticos de ratos, sugere que o ritonavir se distribui pelos tecidos linfáticos. A penetração do ritonavir no cérebro é mínima.

### Biotransformação

Verificou-se que o ritonavir é largamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450 hepático, principalmente pela família da isoenzima CYP3A e, a um nível inferior, a isoforma CYP2D6. Os estudos em animais bem como as experiências *in vitro* com microssomas hepáticos humanos indicaram que o ritonavir sofreu um metabolismo essencialmente oxidativo. Foram identificados quatro metabolitos de ritonavir no ser humano. O metabolito de oxidação isopropiltiazol (M-2) é o principal metabolito e possui uma atividade antiviral semelhante à do medicamento original. Contudo, a AUC do metabolito M-2 foi aproximadamente 3% da AUC do medicamento original.

Doses baixas de ritonavir têm efeitos importantes na farmacocinética de outros inibidores da protease (e outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4) e os outros inibidores da protease podem influenciar a farmacocinética do ritonavir (ver secção 4.5).

### Eliminação

Os estudos efetuados no ser humano com ritonavir marcado radioativamente demonstraram que a eliminação de ritonavir ocorreu principalmente através do sistema hepatobiliar; aproximadamente 86% do produto marcado radioativamente foi recuperado nas fezes, parte do qual deverá corresponder a ritonavir não absorvido. Nestes estudos, a eliminação renal não foi considerada como uma das principais vias de eliminação de ritonavir. Estes dados estão de acordo com as observações feitas nos estudos em animais.

### Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na AUC e  $C_{max}$  entre indivíduos do sexo masculino e feminino. Os parâmetros farmacocinéticos do ritonavir não foram associados de forma estatisticamente significativa ao peso corporal ou massa corporal magra. As exposições plasmáticas ao ritonavir em doentes com 50 – 70 anos de idade quando receberam 100 mg em associação com lopinavir ou em doses mais elevadas, sem outros inibidores da protease, são semelhantes às observadas em adultos mais jovens.

#### *Doentes com compromisso da função hepática*

Após administração de doses múltiplas de ritonavir em voluntários saudáveis (500 mg, duas vezes dia) e em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (400 mg, duas vezes ao dia), a exposição ao ritonavir após normalização da dose não foi significativamente diferente entre os dois grupos.



#### *Doentes com compromisso da função renal*

Os parâmetros farmacocinéticos de ritonavir não foram estudados em doentes com compromisso renal. No entanto, visto que a depuração renal do ritonavir é negligenciável, não se esperam alterações na depuração total em doentes com compromisso renal.

#### *População pediátrica*

Os parâmetros de farmacocinética do ritonavir, em fase de equilíbrio, foram avaliados em crianças com mais de 2 anos infetadas pelo VIH que foram tratadas com doses desde 250 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, até 400 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia. As concentrações de ritonavir obtidas após 350 a 400 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, em crianças, foram comparáveis às obtidas nos adultos tratados com 600 mg (aproximadamente 330 mg/m<sup>2</sup>), duas vezes ao dia. Nos vários grupos de dosagem, a depuração oral do ritonavir (CL/F/m<sup>2</sup>) foi aproximadamente 1,5 a 1,7 vezes mais rápida nas crianças com mais de 2 anos de idade do que nos adultos.

Os parâmetros de farmacocinética do ritonavir, em fase de equilíbrio, foram avaliados em crianças infetadas pelo VIH, com menos de 2 anos de idade, que receberam doses de 350 a 450 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia. Neste estudo, as concentrações de ritonavir foram muito variáveis e até certo ponto mais baixas do que as obtidas em adultos tratados com 600 mg (aproximadamente 330 mg/m<sup>2</sup>) duas vezes ao dia. Nesses grupos de dosagem, a depuração oral do ritonavir (CL/F/m<sup>2</sup>) diminuiu com a idade, com valores médios de 9,0 l/h/m<sup>2</sup> em crianças com idade inferior a 3 meses, 7,8 l/h/m<sup>2</sup> em crianças entre 3 e 6 meses de idade e 4,4 l/h/m<sup>2</sup> em crianças entre 6 e 24 meses de idade.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de toxicidade de doses repetidas em animais identificaram órgãos alvo importantes como seja o fígado, retina, glândula tiroide e rim. As alterações hepáticas envolveram elementos hepatocelulares, biliares e elementos fagocitários e foram acompanhadas de aumentos das enzimas hepáticas. Observou-se uma hipertrofia do epitélio pigmentar da retina (RPE) e degenerescência da retina em todos os estudos com roedores, conduzidos com ritonavir, não tendo sido no entanto observadas em cães. Os sinais ultra estruturais sugerem que estas alterações na retina podem ser secundárias à fosfolipidose. Contudo, os estudos clínicos não revelaram qualquer evidência de alterações oculares induzidas pelo medicamento nos seres humanos. Todas as alterações na tiroide foram reversíveis logo após a interrupção do ritonavir. A investigação clínica no ser humano não revelou qualquer alteração clínica significativa nos testes da função tiroideia. As alterações renais incluindo degenerescência tubular, inflamação crónica e proteinúria foram observadas em ratos e parecem ser atribuíveis a doença espontânea específica da espécie. Além disso, não foram observadas quaisquer anomalias renais clinicamente significativas, em estudos clínicos.

A toxicidade sobre o desenvolvimento observada nos ratos (letalidade embrionária, redução do peso corporal do feto e atrasos na ossificação e alterações viscerais, incluindo descida testicular retardada) ocorreu, principalmente, com uma dose tóxica materna. A toxicidade sobre o desenvolvimento nos coelhos (letalidade embrionária, tamanho reduzido das ninhadas e redução no peso dos fetos) ocorreu com uma dose tóxica materna.

Não foi demonstrado que o ritonavir fosse mutagénico ou clastogénico numa série de testes *in vitro* e *in vivo*, incluindo o teste de Ames de mutação bacteriana inversa, utilizando *S. typhimurium* e *E. coli*, o teste de linfoma no ratinho, o teste de micronúcleo no ratinho e os testes de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos.

Os estudos de carcinogenicidade a longo prazo do ritonavir em ratinhos e ratos revelaram potencial tumorigénico específico para estas espécies, mas são considerados sem qualquer relevância para o ser humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Comprimido

Copovidona  
Laurato de sorbitano  
Sílica coloidal anidra  
Cloreto de sódio  
Fumarato sódico de estearilo

#### Revestimento

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Hidroxipropilcelulose  
Talco  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Sílica coloidal anidra  
Polissorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Para frasco de polietileno de alta densidade (HDPE): após a primeira abertura, utilizar no prazo de 45 dias.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de rosca de polipropileno, com selo de indução de alumínio e um exsiccante.

Apresentações: 30, 90, 100 e embalagem múltipla com 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

Embalagem de blister em OPA/Alu/PVC-Alu com 30 e 90 comprimidos.

Embalagem de blister de dose unitária perfurada em OPA/Alu/PVC-Alu com 30 x 1, 90 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 10 de Novembro de 2017  
Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO FRASCO DE HDPE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos revestidos por película  
ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de ritonavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Alto teor de sódio – ver folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Deve ser tomado com alimentos.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 45 dias.

Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1242/001 - 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/17/1242/002 - 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/17/1242/003 - 100 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ritonavir mylan

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos revestidos por película  
ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de ritonavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Alto teor de sódio – ver folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Deve ser tomado com alimentos.  
Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 45 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1242/001 - 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/17/1242/002 - 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/17/1242/003 - 100 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ritonavir mylan

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA DO FRASCO (INCLUINDO BLUE BOX)**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos revestidos por película  
ritonavir

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de ritonavir.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Alto teor de sódio – ver folheto informativo para informação adicional.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Deve ser tomado com alimentos.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 45 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1242/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ritonavir mylan

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (EXCLUINDO BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos revestidos por película  
ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de ritonavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Alto teor de sódio – ver folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Deve ser tomado com alimentos.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 45 dias.

Data de abertura: \_\_\_\_\_



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1242/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos revestidos por película  
ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de ritonavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Alto teor de sódio – ver folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

30 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)

90 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Deve ser tomado com alimentos.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1242/005 - 30 comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1242/006 - 90 comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1242/007 - 30 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)

EU/1/17/1242/008 - 90 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ritonavir Mylan

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos revestidos por película  
ritonavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos revestidos por película ritonavir

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si ou para o seu filho.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ritonavir Mylan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Ritonavir Mylan
3. Como tomar Ritonavir Mylan
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ritonavir Mylan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Ritonavir Mylan e para que é utilizado**

Ritonavir Mylan contém a substância ativa ritonavir. Ritonavir é um inibidor da protease usado para controlar a infeção pelo VIH. Ritonavir é usado em associação com outros medicamentos anti-VIH (antirretrovirais) para controlar a sua infeção pelo VIH. O seu médico discutirá consigo qual a associação de medicamentos que é melhor para si.

Ritonavir Mylan é usado por crianças com 2 anos de idade ou mais, adolescentes e adultos que estão infetados pelo VIH, o vírus que causa SIDA.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Ritonavir Mylan**

##### **Não tome Ritonavir Mylan**

- se tem alergia ao ritonavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de doença hepática grave.
- se está atualmente a tomar algum dos seguintes medicamentos:
  - astemizol ou terfenadina (habitualmente usados para tratar sintomas de alergia – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica);
  - amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina (usados para corrigir alterações dos batimentos cardíacos);
  - di-hidroergotamina, ergotamina (usados para tratar enxaquecas);
  - ergonovina, metilergonovina (usados para parar hemorragias excessivas que podem ocorrer após o parto ou um aborto);
  - clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam ou midazolam por via oral (tomado pela boca) (usados para o ajudar a dormir e/ou para aliviar a ansiedade);
  - clozapina, pimozida (usados para tratar pensamentos ou sentimentos anormais);
  - lurasidona (usado para tratar a depressão);
  - ranolazina (usado para tratar a dor no peito crónica □angina□);
  - quetiapina (usada para tratar esquizofrenia, doença bipolar e perturbação depressiva major);

- petidina, propoxifeno (usados no alívio da dor);
- cisaprida (usado no alívio de certos problemas do estômago);
- rifabutina (usado na prevenção/tratamento de certas infeções);\*
- voriconazol (usado para tratar infeções fúngicas);\*
- sinvastatina, lovastatina (usados para diminuir o colesterol sanguíneo);
- neratinib (utilizado para tratar o cancro da mama)
- lomitapida (utilizada para diminuir o colesterol no sangue);
- alfuzosina (usado para tratar a glândula prostática aumentada);
- ácido fusídico (usado para tratar infeções bacterianas);
- sildenafil se sofrer de uma doença pulmonar chamada hipertensão arterial pulmonar que torna difícil a respiração. Os doentes sem esta doença podem usar sildenafil para a impotência (disfunção erétil) com a supervisão de um médico (ver a secção **Outros medicamentos e Ritonavir Mylan**);
- avanafil ou vardenafil (usados para tratar a disfunção erétil);
- colquicina (usada para tratar a gota) se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver a secção **Outros medicamentos e Ritonavir Mylan**);
- medicamentos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) porque pode impedir ritonavir de atuar convenientemente. O hipericão é geralmente usado em medicamentos à base de plantas que pode comprar sem receita médica.

\* O seu médico pode decidir que pode tomar rifabutina e/ou voriconazol com uma dose (baixa) potenciadora de ritonavir, mas não deve ser tomada uma dose total de ritonavir com estes dois medicamentos.

Se atualmente está a tomar algum destes medicamentos, pergunte ao seu médico se pode mudar para um medicamento diferente enquanto estiver a tomar Ritonavir Mylan.

Leia também a lista de medicamentos em «Outros medicamentos e Ritonavir Mylan» sobre a utilização de outros medicamentos que requerem cuidado especial.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Ritonavir Mylan.

### Informação importante

- Se Ritonavir Mylan for tomado em associação com outros medicamentos antirretrovirais, é importante que também leia cuidadosamente os folhetos que são fornecidos com esses medicamentos. Pode existir informação adicional nesses folhetos sobre situações nas quais ritonavir deve ser evitado. Se tiver mais questões acerca de Ritonavir Mylan (ritonavir) ou os outros medicamentos receitados, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.
- Ritonavir não é uma cura para a infeção por VIH ou SIDA.
- As pessoas que tomam ritonavir podem ainda desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH ou SIDA. É pois importante que continue sob a supervisão do seu médico enquanto toma Ritonavir Mylan.

### Informe o seu médico se tem/teve:

- Antecedentes de **doença hepática**.
- **Hepatite B ou C** e está a ser tratado com uma associação de medicamentos antirretrovirais, porque está em risco aumentado para uma reação grave e potencialmente fatal, devido ao efeito no fígado. Podem ser necessárias análises regulares ao sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar convenientemente.
- **Hemofilia**, porque foram notificados casos de aumento de hemorragia nos doentes com hemofilia tratados com este tipo de medicamentos (inibidores da protease). Desconhece-se qual a razão. Pode necessitar de um medicamento adicional para ajudar o seu sangue a coagular (fator VIII), para controlar qualquer hemorragia.
- **Disfunção erétil**, porque os medicamentos usados para tratar a disfunção erétil podem causar hipotensão e ereção prolongada.

- **Diabetes**, porque foram notificados casos de agravamento ou desenvolvimento de diabetes (*diabetes mellitus*) em alguns doentes tratados com inibidores da protease.
- **Doença do rim (renal)** porque o seu médico pode ter que verificar a dose dos outros medicamentos que esteja a tomar (como os inibidores da protease).

#### **Informe o seu médico se tiver:**

- **Diarreia ou vômitos** que não melhoraram (persistentes), porque isso pode reduzir a eficácia dos medicamentos que estiver a tomar.
- **Indisposição** (náuseas), **vômitos** ou **dor de estômago**, porque podem ser sinais de inflamação do pâncreas (pancreatite). Alguns doentes a tomar ritonavir podem desenvolver problemas graves no pâncreas. Informe o seu médico imediatamente se for este o seu caso.
- **Sintomas de infeção** – informe o seu médico imediatamente. Alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) que iniciam tratamento anti-VIH podem desenvolver sintomas de infeção que tiveram no passado, mesmo que desconheçam que as tiveram. Pensa-se que isto acontece devido a uma melhoria na resposta imunitária do organismo, permitindo que o corpo combata estas infeções.  
Além das infeções oportunistas, depois de iniciar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH, podem também ocorrer doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo). As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se sentir alguns sintomas de infeção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que se inicia nas mãos e nos pés progredindo em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, deve informar o seu médico imediatamente para receber o tratamento necessário.
- **Rigidez, mal-estar e dores nas articulações** (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos, informe o seu médico, porque isto pode ser um sinal de um problema que pode destruir o osso (osteonecrose). Alguns doentes que tomam vários medicamentos antirretrovirais podem desenvolver esta doença.
- **Dor muscular, sensibilidade ou fraqueza**, particularmente associadas à terapêutica antirretroviral incluindo inibidores da protease e análogos nucleósidos. Em raras ocasiões estes problemas musculares foram graves. (Ver secção 4 «**Possíveis efeitos indesejáveis**»).
- **Tonturas, vertigens (sensação de andar à roda), desmaio ou batimento cardíaco anormal**. Alguns doentes a tomar ritonavir podem ter alterações no eletrocardiograma (ECG). Informe o seu médico se tiver problemas cardíacos ou problemas na condução cardíaca.
- se tem quaisquer outras preocupações de saúde, deve discuti-las com o seu médico, logo que possível.

#### **Crianças e adolescentes**

Ritonavir Mylan não é recomendado em crianças com idade inferior a 2 anos.

#### **Outros medicamentos e Ritonavir Mylan**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem uma receita médica. Existem alguns medicamentos que não podem ser tomados com ritonavir. Esses medicamentos estão descritos na Secção 2, em «Não tome Ritonavir Mylan». Existem outros medicamentos que só podem ser usados em certas situações, como descrito abaixo.

As advertências seguintes são aplicáveis quando Ritonavir Mylan é tomado numa dose total. No entanto, estas advertências podem também aplicar-se quando Ritonavir Mylan é usado em doses baixas (como potenciador) com outros medicamentos.



**Informe o seu médico se está a tomar algum dos medicamentos descritos abaixo, porque deverá ser tomado cuidado especial.**

- **Sildenafil ou tadalafil** para a impotência (disfunção erétil). Pode ser necessário diminuir a dose e/ou frequência destes medicamentos para evitar hipotensão e ereção prolongada. Não deve tomar Ritonavir Mylan com sildenafil se sofrer de hipertensão arterial pulmonar (ver também secção 2. **O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Ritonavir Mylan**). Informe o seu médico se está a tomar tadalafil para a hipertensão arterial pulmonar.
- **Colquicina** (para a gota) porque ritonavir pode aumentar os níveis sanguíneos deste medicamento. Não deve tomar ritonavir com colquicina se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver também acima «**Não tome Ritonavir Mylan**»).
- **Digoxina** (medicamento para o coração). O seu médico pode precisar de ajustar a dose de digoxina e vigiá-lo se estiver a tomar digoxina e Ritonavir Mylan, para evitar problemas cardíacos.
- **Contracetivos hormonais** contendo etinilestradiol porque ritonavir pode diminuir a eficácia destes medicamentos. Em alternativa, recomenda-se o uso de um preservativo ou de outro método de contraceção não hormonal. Pode também observar hemorragia uterina irregular se estiver a tomar este tipo de contraceptivo hormonal com ritonavir.
- **Atorvastatina ou rosuvastatina** (para o colesterol elevado) porque ritonavir pode aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos. Fale com o seu médico antes de tomar qualquer medicamento para baixar o colesterol com ritonavir (ver também acima «**Não tome Ritonavir Mylan**»).
- **Esteroides** (por ex. dexametasona, propionato de fluticasona, prednisolona, triamcinolona) porque ritonavir pode aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos, o que pode levar a síndrome de Cushing (desenvolvimento de face redonda) e diminuir a produção da hormona cortisol. O seu médico pode diminuir a dose de esteroide ou vigiar os seus efeitos indesejáveis mais atentamente.
- **Trazodona** (um medicamento para a depressão) porque podem ocorrer efeitos indesejáveis como náuseas, tonturas, tensão arterial baixa e desmaio quando tomada com ritonavir.
- **Rifampicina e saquinavir** (usados, respetivamente, para a tuberculose e VIH) porque pode ocorrer lesão hepática grave quando tomados com ritonavir.
- **Bosentano, riociguat** (usado para a hipertensão arterial pulmonar) porque ritonavir pode aumentar os níveis sanguíneos deste medicamento.

Existem medicamentos que não podem ser misturados com ritonavir porque os seus efeitos podem aumentar ou diminuir quando tomados em associação. Nalguns casos o seu médico pode precisar de efetuar algumas análises, alterar a dose ou vigiá-lo regularmente. Por isso é que deve informar o seu médico se está a tomar outros medicamentos, incluindo aqueles que comprou por iniciativa própria ou produtos à base de plantas, sendo particularmente importante mencionar os seguintes:

- anfetaminas ou derivados de anfetaminas;
- antibióticos (por ex. eritromicina, claritromicina);
- tratamentos antineoplásicos (por ex., abemaciclib, afatinib, apalutamida, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina);
- medicamentos usados para tratar a contagem baixa de plaquetas no sangue (por ex. fostamatinib);
- anticoagulantes (por ex. dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, vorapaxar, varfarina);
- antidepressivos (por ex: amitriptilina, desipramina, fluoxetina, imipramina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona);
- antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol);
- anti-histamínicos (por ex. loratadina, fexofenadina);
- medicamentos antirretrovirais incluindo inibidores da protease do VIH (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI) (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e outros (didanosina, maraviroc, raltegravir, zidovudina);
- medicamento para a tuberculose (bedaquilina e delamanid);

- medicamentos antivirais usados para tratar a infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (p. ex., glecaprevir/pibrentasvir e simeprevir);
- medicamento para a ansiedade, buspirona;
- medicamentos para a asma, teofilina, salmeterol;
- atovaquona, um medicamento usado para tratar um certo tipo de pneumonia e malária;
- buprenorfina, um medicamento usado para o tratamento da dor crónica;
- bupropiona, um medicamento usado para ajudar a deixar de fumar;
- medicamentos para a epilepsia (por ex. carbamazepina, divalproato, lamotrigina, fenitoína);
- medicamentos para o coração (por ex. disopiramida, mexiletina e antagonistas dos canais do cálcio, como por exemplo amlodipina, diltiazem e nifedipina);
- medicamentos para o sistema imunitário (por ex. ciclosporina, tacrolimus, everolimus);
- levotiroxina (utilizado para tratar problemas na tiroide);
- morfina e medicamentos tipo morfina usados para tratar a dor grave (por ex. metadona, fentanilo);
- comprimidos para dormir (por ex. alprazolam, zolpidem) e também midazolam administrados por injeção;
- tranquilizantes (por ex. haloperidol, risperidona, tioridazina);
- colquicina, um tratamento para a gota.

Existem alguns medicamentos que não podem ser tomados com ritonavir. Estes medicamentos estão descritos na secção 2 sob o título «Não tome Ritonavir Mylan».

### **Ritonavir Mylan com alimentos e bebidas**

Ritonavir Mylan comprimidos deve ser tomado com alimentos.

### **Gravidez e amamentação**

**Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.**

Existe um elevado número de dados sobre o uso de ritonavir (a substância ativa de Ritonavir Mylan) durante a gravidez. Em geral, as grávidas receberam ritonavir após os primeiros três meses de gravidez numa dose mais baixa (como potenciador) juntamente com outros inibidores da protease. Ritonavir não pareceu aumentar a possibilidade de desenvolvimento de anomalias à nascença comparativamente com a população em geral.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infecção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Ritonavir Mylan pode causar tonturas. Se tiver este efeito não deve conduzir nem utilizar máquinas.

### **Ritonavir Mylan contém sódio**

Este medicamento contém 87,75 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada comprimido. Isto é equivalente a 4,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Fale com o seu médico ou farmacêutico se precisar de cinco ou mais comprimidos diariamente durante um período prolongado, especialmente se foi aconselhado a seguir uma dieta com pouco sal (sódio).

### **3. Como tomar Ritonavir Mylan**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Tome este medicamento uma ou duas vezes ao dia, todos os dias com alimentos.

É importante que os comprimidos de Ritonavir Mylan sejam engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

As doses recomendadas de Ritonavir Mylan são:

- se Ritonavir Mylan for usado para potenciar os efeitos de outros medicamentos anti-VIH, a dose habitual para adultos é 1 a 2 comprimidos, uma ou duas vezes ao dia. Para recomendações de posologia mais detalhadas, incluindo as relativas às crianças, ver o Folheto Informativo dos medicamentos anti-VIH com os quais Ritonavir Mylan é administrado em associação.
- se o seu médico receitar uma dose total, os adultos podem iniciar com uma dose de 3 comprimidos de manhã e 3 comprimidos 12 horas depois, aumentando gradualmente durante um período de 14 dias até à dose total de 6 comprimidos, duas vezes ao dia (um total de 1200 mg por dia). As crianças (2 – 12 anos de idade) começarão com uma dose inferior a esta e continuam até à dose máxima permitida para o seu tamanho.

O seu médico dir-lhe-á qual a dose que deve tomar.

Outras formas deste medicamento podem ser mais adequadas para crianças que têm dificuldades em engolir comprimidos.

Ritonavir Mylan deve ser tomado todos os dias para controlar a sua infeção pelo VIH, quer se sinta melhor ou não. Se algum efeito secundário o impedir de tomar Ritonavir Mylan conforme prescrito, informe o seu médico imediatamente. Durante os episódios de diarreia o seu médico pode decidir que pode ser necessária monitorização extra.

Tenha sempre Ritonavir Mylan suficiente de modo a não interromper o tratamento. Quando viajar ou precisar de ficar no hospital, garanta que terá Ritonavir Mylan em quantidade suficiente até que consiga obter uma nova embalagem.

#### **Se tomar mais Ritonavir Mylan do que deveria**

Se tomar ritonavir a mais pode sentir dormência, formigueiro ou uma sensação de «picadas». Caso se aperceba que tomou mais Ritonavir Mylan do que devia, contacte o seu médico ou dirija-se a um Serviço de Urgência do hospital mais próximo de imediato.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Ritonavir Mylan**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a logo que possível. Se estiver próximo de tomar a dose seguinte, deve fazê-lo. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Ritonavir Mylan**

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar Ritonavir Mylan sem falar com o seu médico. Tomar Ritonavir Mylan como lhe foi recomendado dá-lhe mais possibilidade de atrasar a resistência aos medicamentos.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos

lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Do mesmo modo, os efeitos indesejáveis de ritonavir quando é administrado com outros medicamentos antirretrovirais dependem desses medicamentos. É pois importante que leia cuidadosamente a secção relativa aos efeitos indesejáveis no Folheto Informativo que é fornecido com os outros medicamentos.

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- dor na parte superior ou inferior do estômago
- vômitos
- diarreia (que pode ser grave)
- indisposição (náuseas)
- rubor, sensação de calor
- dor de cabeça
- tonturas
- dor de garganta
- tosse
- dor de estômago ou indigestão
- sensação de formigueiro ou dormência nas mãos, pés ou à volta dos lábios e boca
- sensação de fraqueza/fadiga
- sabor desagradável na boca
- lesões nos nervos que podem causar fraqueza e dor
- comichão
- erupção na pele
- dor nas articulações e nas costas

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- reações alérgicas incluindo erupções na pele (por ex. vermelhidão, inchaço, comichão), edema grave da pele e outros tecidos
- dificuldade em dormir (insónias)
- ansiedade
- aumento do colesterol
- aumento nos triglicéridos
- gota
- hemorragia no estômago
- inflamação do fígado e coloração amarelada da pele ou da parte branca dos olhos
- aumento da micção
- função renal diminuída
- convulsões (ataques)
- níveis baixos de contagem de plaquetas
- sede (desidratação)
- períodos anormalmente abundantes
- gases (flatulência)
- perda de apetite
- úlceras (feridas) na boca
- dores musculares, (dor), sensibilidade ou fraqueza
- febre
- perda de peso
- resultados dos testes laboratoriais: alterações nos resultados das análises ao sangue (como a química do sangue e contagem sanguínea)
- confusão
- dificuldade de concentração
- desmaio
- visão turva
- inchaço nas mãos e pés
- tensão arterial elevada
- tensão arterial baixa e sensação de desmaio ao levantar
- mãos e pés frios
- acne

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- ataque cardíaco
- diabetes
- insuficiência renal

**Raros:** podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- reações dermatológicas graves ou de compromisso vital, incluindo bolhas (síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica)
- reação alérgica grave (anafilaxia)
- níveis elevados de açúcar no sangue

**Desconhecido:** a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- pedras nos rins

Informe o seu médico quando se sentir maldisposto (nauseado), se vomitar ou tiver dor de estômago, porque estes podem ser sinais de inflamação do pâncreas. Informe também o seu médico se sentir rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos, porque isso pode ser um sinal de osteonecrose. Ver também a secção 2. **O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Ritonavir Mylan.**

Foram notificados em doentes com hemofilia do tipo A e B casos de aumentos de hemorragias durante o tratamento com este medicamento ou outro inibidor da protease. Se estiver nesta situação deverá consultar imediatamente o seu médico.

Nos doentes tratados com ritonavir foram descritos testes anormais da função hepática, hepatite (inflamação hepática) e raramente icterícia. Alguns doentes sofriam de outras doenças ou estavam a tomar outros medicamentos. As pessoas com doença hepática (do fígado) ou hepatite podem sofrer agravamento da doença hepática.

Foram descritos casos de dor, sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente quando foram tomados medicamentos para diminuir o colesterol em associação com terapêutica antirretroviral que incluía inibidores da protease e análogos dos nucleósidos. Em ocasiões raras estes distúrbios musculares foram graves (rabdomiólise). Em caso de dor muscular, sensibilidade, fraqueza ou câibras, inexplicáveis ou contínuas, parar de tomar o medicamento, contactar o seu médico imediatamente ou dirigir-se a um Serviço de Urgência do hospital mais próximo.

Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sintomas que sugiram uma reação alérgica depois de tomar Ritonavir Mylan, como por exemplo erupção cutânea, urticária ou dificuldades respiratórias.

**Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico ou, se for urgente, procure ajuda médica de imediato.**

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Ritonavir Mylan**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no rótulo do frasco, após «EXP». O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Para frasco de polietileno de alta densidade (HDPE): após a primeira abertura, utilizar no prazo de 45 dias.

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Ritonavir Mylan**

- A substância ativa é o ritonavir. Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de ritonavir.
- Os outros componentes do comprimido são: copovidona, laurato de sorbitano, sílica coloidal anidra, cloreto de sódio, fumarato sódico de estearilo (ver secção 2 "Ritonavir Mylan contém sódio").
- O revestimento do comprimido é composto de: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, hidroxipropilcelulose, talco, óxido de ferro amarelo (E172), sílica coloidal anidra, polissorbato 80.

### **Qual o aspeto de Ritonavir Mylan e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Ritonavir Mylan são amarelos, em forma de cápsula, biconvexos, de bordos biselados e marcados com «M163» numa das faces e em branco na outra face.

Os comprimidos revestidos por película de Ritonavir Mylan estão disponíveis em frascos de plástico com tampas de rosca e selos de alumínio contendo 30, 90 ou 100 comprimidos e em embalagens múltiplas de 90 comprimidos contendo 3 frascos, cada um com 30 comprimidos. Os frascos também contêm um excicante. Não coma o excicante.

Também disponível em embalagens de blister com 30 e 90 comprimidos e em embalagens de blister de dose unitária perfurada com 30 x 1 e 90 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricantes**

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin,  
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,  
Grange Road, Dublin 13,  
Irlanda

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: + 49800 0700 800

**Eesti**

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: + 30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatriis Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Lietuva**

Viatriis UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555



**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

Viatriis AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

**Latvija**

Viatriis SIA

Tel: + 371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: + 353 18711600

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.