

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de ritonavir.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 87,75 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido amarillo, con forma de cápsula y recubierto con película de aproximadamente 19,1 mm × 10,2 mm, marcado en relieve con “M163” en una cara y liso por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Ritonavir Mylan debe ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Posología

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

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

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

Adultos

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

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

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

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

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

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

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

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

Niños y adolescentes

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Como el ritonavir se metaboliza principalmente en el hígado, se debe tener especial cuidado cuando se administre como potenciador farmacocinético a pacientes con insuficiencia renal dependiendo del inhibidor de proteasa específico que se le coadministre. Sin embargo, como el aclaramiento renal de ritonavir es inapreciable, no se espera un descenso en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Para una información más específica sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal, consultar la ficha técnica del inhibidor de la proteasa coadministrado.

Insuficiencia hepática

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

Ritonavir dosificado como agente antirretroviral

Adultos

La dosis recomendada de ritonavir es de 600 mg (6 comprimidos), dos veces al día (un total de 1200 mg al día), por vía oral.

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

Población pediátrica (a partir de 2 años de edad)

La dosis recomendada de ritonavir en niños es de 350 mg/m² dos veces al día, por vía oral, sin sobrepasar 600 mg dos veces al día. Se debe iniciar el tratamiento con 250 mg/m² y aumentar la dosis cada 2 o 3 días a intervalos de 50 mg/m² dos veces al día.

Para esta población, puede que sea más apropiada la administración de otras formas farmacéuticas o dosis.

Para niños de mayor edad, puede que sea factible sustituir la dosis de mantenimiento de otras formas farmacéuticas por los comprimidos.

Tabla 1. Conversión de la dosis de polvo para suspensión oral a comprimidos para niños

Dosis de polvo para suspensión oral	Dosis de los comprimidos
175 mg (2,2 ml) dos veces al día	200 mg por la mañana y 200 mg por la noche
350 mg (4,4 ml) dos veces al día	400 mg por la mañana y 300 mg por la noche
437,5 mg (5,5 ml) dos veces al día	500 mg por la mañana y 400 mg por la noche
525 mg (6,6 ml) dos veces al día	500 mg por la mañana y 500 mg por la noche

Ritonavir no está recomendado para uso en niños menores de 2 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ritonavir en niños menores de 2 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película Ritonavir Mylan se administran por vía oral y deben ingerirse con alimentos (ver sección 5.2).

Los comprimidos recubiertos con película Ritonavir Mylan deben ingerirse enteros y no deben masticarse, romperse ni triturarse.

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de las biotransformaciones mediadas por CYP3A y CYP2D6. Los siguientes medicamentos están contraindicados cuando se utilizan en combinación con ritonavir y a menos que se indique lo contrario, las contraindicaciones se basan en la capacidad del ritonavir para inhibir el metabolismo del medicamento coadministrado, que da lugar a un aumento de la exposición al medicamento coadministrado y del riesgo de sufrir acontecimientos adversos clínicamente significativos.

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

Tabla 2. Medicamentos que están contraindicados cuando se utilizan con Ritonavir

Clase terapéutica	Medicamento	Motivo de la contraindicación
Aumento o disminución de los niveles del medicamento concomitante		
Antagonista de adrenoreceptores α_1	Alfuzosina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina que puede producir hipotensión severa (ver sección 4.5)
Analgésicos	Petidina, piroxicam, propoxifeno	Aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno. Consecuente aumento del riesgo de depresión respiratoria grave o alteraciones hematológicas, u otras reacciones adversas graves de estos agentes.
Antianginosos	Ranolazina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ranolazina que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5).
Anticancerígenos	Neratinib	Aumento de las concentraciones plasmáticas de neratinib que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales, que incluyen la hepatotoxicidad (ver sección 4.5).
	Venetoclax	Aumento de las concentraciones plasmáticas de venetoclax. Aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (ver sección 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina.	Aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina. Por lo cual, aumenta el riesgo de arritmias u otras reacciones adversas graves de estos agentes.
Antibiótico	Ácido fusídico	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico y ritonavir.

Clase terapéutica	Medicamento	Motivo de la contraindicación
Antifúngicos	Voriconazol	El uso concomitante de ritonavir (400 mg dos veces o más al día) y el voriconazol está contraindicado debido a un descenso en las concentraciones plasmáticas de voriconazol y una posible pérdida del efecto (ver sección 4.5).
Antigotosos	Colchicina	Potencial aparición de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y /o hepática (ver las secciones 4.4 y 4.5).
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina. Consecuente aumento del riesgo de sufrir arritmias graves provocadas por estos agentes.
Antimicobacterianos	Rifabutina	Uso concomitante de ritonavir (500 mg dos veces al día) dosificado como agente antirretroviral y rifabutina debido a un aumento de las concentraciones séricas de rifabutina y el riesgo de reacciones adversas graves incluyendo uveítis (ver sección 4.4). Las recomendaciones de uso de ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético con rifabutina se indica en la sección 4.5.
Antipsicóticos/Neurolépticos	Lurasidona	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lurasidona que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5).
	Clozapina, pimozida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina y pimozida. Consecuente aumento del riesgo de alteraciones hematológicas graves, u otras reacciones adversas graves debido a estos agentes.
	Quetiapina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede inducir al coma. La administración concomitante de quetiapina está contraindicada (ver sección 4.5).
Derivados del cornezuelo del centeno	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina.	Aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos que producen toxicidad aguda, incluyendo vasoespasmo e isquemia.
Agente que actúa sobre la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Consecuente aumento del riesgo de aparición de arritmias graves debidas a este agente.
Agentes que modifican el nivel de lípidos		

Clase terapéutica	Medicamento	Motivo de la contraindicación
Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina; consecuente aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.5)
Inhibidor de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (MTTP)	Lomitapida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lomitapida (ver sección 4.5).
Inhibidores de la PDE5	Avanafil	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafil (ver secciones 4.4 y 4.5)
	Sildenafil	Solamente está contraindicado cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil. Consecuente aumento del potencial de reacciones adversas asociadas al sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope). Para obtener información sobre la coadministración con sildenafil en pacientes con disfunción eréctil, ver secciones 4.4 y 4.5.
	Vardenafil	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vardenafil (ver secciones 4.4 y 4.5).
Sedantes, hipnóticos	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por vía oral y triazolam	Aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por vía oral y triazolam. Consecuente aumento del riesgo de sedación excesiva y depresión respiratoria causada por estos agentes. (Para obtener información sobre las precauciones con midazolam parenteral, ver sección 4.5).
Descenso del nivel de ritonavir		
Preparados a base de especies vegetales medicinales	Hipérico	Preparado vegetal que contenga raíz de hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) debido al riesgo del descenso plasmático de la concentración y eficacia de ritonavir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Dosificación de ritonavir como agente retroviral o como potenciador farmacocinético

Pacientes con diarrea crónica o síndrome de mala absorción

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

Hemofilia

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

Peso y parámetros metabólicos

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

Pancreatitis

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

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

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

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

Enfermedad hepática

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

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y

deberían ser controlados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Insuficiencia renal

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

Con el uso de tenofovir disoproxilo fumarato (DF) en la práctica clínica se han notificado insuficiencia renal, disfunción renal, aumento de la creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluido el síndrome de Fanconi), (ver sección 4.8).

Osteonecrosis

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

Prolongación del intervalo PR

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

Interacciones con otros medicamentos

Dosificación de ritonavir como agente antirretroviral

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

Inhibidores de la PDE5

Deberá prestarse especial atención cuando se prescriba sildenafil o tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que estén tomando ritonavir. De la coadministración de ritonavir con estos medicamentos se espera un aumento sustancial de sus concentraciones y como resultado reacciones adversas asociadas tales como hipotensión y erección prolongada (ver sección 4.5). El uso concomitante de avanafil o vardenafil con ritonavir está contraindicado (ver sección 4.3). El uso concomitante de sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-Co-A reductasa

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

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

Colchicina

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

Digoxina

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

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

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

Etinil estradiol

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

Glucocorticoides

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

Trazodona

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

Rivaroxaban

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

Riociguat

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

Vorapaxar

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

Bedaquilina

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 como son los inhibidores de proteasa pueden aumentar la exposición a bedaquilina, lo que podría potencialmente aumentar el riesgo de reacciones adversas

relacionadas con bedaquilina. Por tanto, se debe evitar el uso de bedaquilina en combinación con ritonavir. Sin embargo, en caso de que los beneficios compensen el riesgo, el uso de bedaquilina con ritonavir se debe llevar a cabo con precaución. Se recomienda un seguimiento con realización de electrocardiogramas más frecuentes, así como control de las transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la ficha técnica de bedaquilina).

Delamanida

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

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

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

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

Saquinavir

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

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

Tipranavir

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

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

Fosamprenavir

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

Atazanavir

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

Excipientes

Este medicamento contiene 87,75 mg de sodio por comprimido, equivalente al 4,4% de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada por la OMS de 2 g para un adulto.

La dosis diaria máxima de este producto equivale al 53% de la cantidad máxima de ingesta diaria de sodio recomendada por la OMS.

Ritonavir se considera un producto alto en sodio. Esto debe tenerse en cuenta especialmente en casos de personas con una dieta baja en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral

Ritonavir posee una afinidad elevada por diversas formas isoméricas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación con el siguiente orden: CYP3A4>CYP2D6. La administración concomitante de ritonavir junto con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que puede aumentar o prolongar su efecto y la aparición de reacciones adversas. Para determinados medicamentos (ej. alprazolam) el efecto inhibitorio del ritonavir sobre CYP3A4 puede disminuir con el tiempo. Ritonavir también tiene una afinidad elevada por la glicoproteína P y puede inhibir este transportador. El efecto inhibitorio de ritonavir (con o sin otros inhibidores de la proteasa) sobre la actividad de la glicoproteína P puede disminuir con el tiempo (ej. digoxina y fexofenadina-ver la tabla que se muestra a continuación “Efectos del ritonavir sobre medicamentos no antirretrovirales”). Ritonavir puede inducir la oxidación y glucuronidación mediante la activación de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 incrementado de ese modo la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías, y por tanto puede producir una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, lo cual puede producir una disminución o acortamiento del efecto terapéutico.

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

Medicamentos que afectan a los niveles de ritonavir

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

Los niveles séricos de ritonavir pueden reducirse con la administración de determinados medicamentos (ej. delavirdina, efavirenz, fenitoína y rifampicina). Estas interacciones se recogen en la siguiente tabla.

Medicamentos que están afectados por el uso de ritonavir

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

Tabla 3. Interacciones con otros medicamentos – Ritonavir con inhibidores de proteasa

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C _{mín}
Amprenavir	600/12 h	100/12 h	Amprenavir ²	↑ 64%	↑ 5 veces
Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Los estudios clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de 600 mg de amprenavir dos veces al día en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día. No debe administrarse Ritonavir solución oral junto con solución oral de amprenavir a niños debido al riesgo de la toxicidad de los excipientes de ambas formulaciones. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de amprenavir.					
Atazanavir	300/24 h	100/24 h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ 2 veces	↑ 11 veces ↑ 3–7 veces
Ritonavir aumenta los niveles séricos de atazanavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Los estudios clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de 300 mg de atazanavir una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes con tratamientos experimentados. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de atazanavir.					
Darunavir	600, dosis única	100/12 h	Darunavir	↑ 14 veces	
Ritonavir produce un aumento de los niveles plasmáticos de darunavir al inhibir el CYP3A. Darunavir se debe administrar junto con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. No se ha estudiado la administración conjunta de darunavir junto con dosis de ritonavir superiores a 100 mg dos veces al día. Para mayor información consultar la ficha técnica de darunavir.					
Fosamprenavir	700/12 h	100/12 h	Amprenavir	↑ 2,4 veces	↑ 11 veces
Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir (a partir de fosamprenavir) como resultado de la inhibición de CYP3A4. Debe administrarse ritonavir junto con fosamprenavir para garantizar el efecto terapéutico. Los estudios clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día. No se han estudiado los efectos de una dosis superior a 100 mg de ritonavir dos veces al día con fosamprenavir. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de fosamprenavir.					
Indinavir	800/12 h	100/12 h	Indinavir ³	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
	400/12 h	400/12 h	Indinavir ³	↔	↑ 4 veces
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir aumenta los niveles séricos de indinavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. No se han establecido dosis adecuadas para esta combinación con respecto a la seguridad y eficacia. Se ha conseguido un beneficio mínimo de la potenciación farmacocinética mediada por ritonavir a dosis superiores a 100 mg dos veces al día. En casos de coadministración de ritonavir (100 mg dos veces al día) e indinavir (800 mg dos veces al día) debe garantizarse precaución ya que puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis.					
Nelfinavir	1250/12 h	100/12 h	Nelfinavir	↑ 20 a 39%	ND
	750 (una vez)	500/12 h	Nelfinavir	↑ 152%	ND
Ritonavir aumenta los niveles séricos de nelfinavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. No se han establecido dosis adecuadas para esta combinación con respecto a la seguridad y eficacia. Se ha conseguido un beneficio mínimo de la potenciación farmacocinética mediada por ritonavir a dosis superiores a 100 mg dos veces al día.					

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C _{min}
Saquinavir	1000/12 h	100/12 h	Saquinavir ⁴	↑ 15 veces	↑ 5 veces
			Ritonavir	↔	↔
	400/12 h	400/12 h	Saquinavir ⁴	↑ 17 veces	ND
			Ritonavir	↔	↔

Ritonavir aumenta los niveles séricos de saquinavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Solo debe administrarse saquinavir en combinación con ritonavir. 100 mg de ritonavir dos veces al día con 1000 mg de saquinavir dos veces al día proporciona una exposición sistémica a saquinavir de alrededor de 24 h que es similar o superior a aquella obtenida tras la administración de 1200 mg de saquinavir tres veces al día y en ausencia de ritonavir.

En un ensayo clínico en el que se estudió la interacción de 600 mg de rifampicina diarios y 1000 mg de saquinavir junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día en voluntarios sanos, se detectó hepatotoxicidad celular grave con elevación de las transaminasas hasta más de 20 veces el límite superior normal después de un periodo de 1 a 5 días de administración. Debido al riesgo de hepatotoxicidad grave, no se debe administrar saquinavir/ritonavir junto con rifampicina.

Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de saquinavir.

Tipranavir	500/12 h	200/12 h	Tipranavir	↑ 11 veces	↑ 29 veces
			Ritonavir	↓ 40%	ND

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

ND: No determinado.

- ¹ En base a un estudio cruzado comparado frente a la administración única de 400 mg de atazanavir una vez al día.
- ² En base a un estudio cruzado comparado frente a la administración única de 1200 mg de amprenavir dos veces al día.
- ³ En base a un estudio cruzado comparado frente a la administración única de 800 mg de indinavir tres veces al día.
- ⁴ En base a un estudio cruzado comparado frente a la administración única de 600 mg de saquinavir tres veces al día.

Tabla 4. Interacciones con otros medicamentos – Ritonavir con agentes antirretrovirales distintos de los inhibidores de proteasa

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C _{min}
Didanosina	200/12 h	600/12 h 2 h después	Didanosina	↓ 13%	↔

Como se recomienda que ritonavir se tome con alimento y didanosina debe tomarse en ayunas, las dosis deben tomarse con una separación de 2,5 h. No debería ser necesario realizar modificaciones de la dosis.

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C _{mín}
Delavirdina	400 mg/8 h	600/12 h	Delavirdina ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Basándonos en datos históricos, no parece que ritonavir modifique la farmacocinética de la delavirdina. Cuando se utiliza en combinación con delavirdina, puede considerarse una reducción de la dosis de ritonavir.					
Maraviroc	100/12 h	100/12 h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir produce un aumento de los niveles plasmáticos de maraviroc al inhibir el CYP3A. Se puede administrar maraviroc junto con ritonavir para conseguir un aumento en la exposición a maraviroc. Para mayor información, consultar la ficha técnica de maraviroc.					
Efavirenz	600/24 h	500/12 h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (ej. mareo, náuseas, parestesia) y de alteraciones analíticas (elevación de enzimas hepáticas) cuando se coadministra efavirenz con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.					
Nevirapina	200/12 h	600/12 h	Nevirapina Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
La coadministración de ritonavir y nevirapina no produce ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de ninguno de ellos, nevirapina o ritonavir.					
Raltegravir	Única de 400	100/12 h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
La coadministración de ritonavir y raltegravir provoca una pequeña reducción en los niveles de raltegravir.					
Zidovudina	200/8 h	300/6 h	Zidovudina	↓ 25%	ND
Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, resultando en un ligero descenso de los niveles de zidovudina. No debería ser necesario realizar modificaciones en la dosis.					
ND: No determinado.					
¹ En base a un grupo de control paralelo					

Tabla 5. Efecto del ritonavir coadministrado con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Antagonistas adrenérgicos α₁				
Alfuzosina	La coadministración con ritonavir es probable que aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina y por tanto está contraindicada . (ver sección 4.3).			
Derivados de la anfetamina				
Anfetamina	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que produzca la inhibición de CYP2D6 y se espera un aumento de la concentración de anfetamina y sus derivados. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos terapéuticos y las reacciones adversas durante la coadministración de anfetamina o sus derivados y ritonavir dosificado como agente antirretroviral (ver sección 4.4).			

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Analgésicos				
Buprenorfina	16 diarios	100/12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolitos del glucurónido			↔	↔
	En la población de pacientes tolerantes a opioides el incremento de los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no produce cambios farmacodinámicos clínicamente significativos. Por lo que, no es necesario un ajuste de la dosis de buprenorfina ni de ritonavir cuando se prescriben los dos juntos. Si se utiliza ritonavir en combinación con otro inhibidor de la proteasa y con buprenorfina, se debe consultar la ficha técnica del inhibidor de la proteasa para obtener información específica de dosificación.			
Petidina, piroxicam, propoxifeno	La coadministración con ritonavir es probable que aumente las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).			
Fentanilo	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas (incluyendo depresión respiratoria) cuando se coadministre fentanilo con ritonavir.			
Metadona ¹	5, dosis única	500/12 h	↓ 36%	↓ 38%
	Cuando se coadministre metadona con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral puede ser necesario un aumento de la dosis de metadona debido a la inducción de la glucuronidación. Se debe considerar un ajuste de la dosis basándose en la respuesta clínica de los pacientes al tratamiento con metadona.			
Morfina	Los niveles de morfina pueden disminuir debido a inducción de la glucuronidación por la coadministración con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético.			
Antianginosos				
Ranolazina	Se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).			
Antiarrítmicos				
Amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina	La coadministración con ritonavir es probable que aumente las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona y quinidina por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).			

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Digoxina	0,5 dosis única IV	300 cada 12 h, 3 días	↑ 86%	ND
	0,4 dosis única oral	200 cada 12 h, 13 días	↑ 22%	↔

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

Antiasmáticos

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

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

Anticancerígenos e inhibidores de la quinasa

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

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

Abemaciclib Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir.

Se debe evitar la administración conjunta de abemaciclib y ritonavir. Si esta administración conjunta se considera inevitable, consulte el resumen de las características del producto de abemaciclib para conocer las recomendaciones de ajuste de dosis. Supervise las reacciones adversas relacionadas con abemaciclib.

Apalutamida Apalutamida es un inductor de CYP3A4 moderado a fuerte, lo que puede conducir a una disminución de la exposición a ritonavir y una potencial pérdida de la respuesta virológica. Además, las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se administra de forma conjunta con ritonavir, lo que puede causar reacciones adversas graves, incluidas convulsiones.

Ceritinib No se recomienda el uso concomitante de ritonavir con apalutamida. Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por ritonavir. Se debe tener precaución cuando se administra ceritinib junto con ritonavir. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de ceritinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con ceritinib.

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C_{máx} del mto coadm
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina.	Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden verse aumentadas cuando se coadministran con ritonavir, lo que puede producir un aumento de la incidencia de reacciones adversas.			
Encorafenib	Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se administra de forma conjunta con ritonavir, lo que puede incrementar el riesgo de toxicidad, incluyendo el riesgo de reacciones adversas graves, como la prolongación del intervalo QT. Se debe evitar la administración conjunta de encorafenib y ritonavir. Si se considera que el beneficio compensa el riesgo y se debe utilizar ritonavir, debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes por seguridad.			
Fostamatinib	La administración conjunta de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito R406 de fostamatinib, lo cual da lugar a reacciones adversas dosis dependientes, como hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión o diarrea. Si se producen estas reacciones adversas, consultar la ficha técnica de fostamatinib para recomendaciones sobre la reducción de la dosis.			
Ibrutinib	Las concentraciones séricas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, produciéndose un aumento del riesgo de toxicidad, que incluye el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Se debe evitar la administración conjunta de ibrutinib y ritonavir. Si se considera que el beneficio compensa el riesgo y se debe utilizar ritonavir, reduzca la dosis de ibrutinib a 140 mg y supervise estrechamente la toxicidad en el paciente.			
Neratinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. El uso concomitante de neratinib con ritonavir está contraindicado debido a las reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales, que incluyen la hepatotoxicidad (ver sección 4.3).			
Venetoclax	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, produciendo un aumento del riesgo del síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de dosis (ver sección 4.3 y consultar la ficha técnica de venetoclax). En pacientes que han completado la fase de ajuste de dosis y están con una dosis estable diaria de venetoclax, se debe reducir la dosis de venetoclax al menos un 75% cuando se administre con inhibidores potentes del CYP3A (consultar la ficha técnica de venetoclax para instrucciones de la dosificación).			
Anticoagulantes				
Rivaroxaban	10 dosis única	600/12 h	↓ 153%	↑ 55%
La inhibición de CYP3A y P-gp da lugar a niveles plasmáticos elevados y efectos farmacodinámicos de rivaroxaban que pueden conducir a un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de ritonavir no se recomienda en pacientes que recibieron rivaroxaban.				

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C_{máx} del mto coadm
Vorapaxar	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. No se recomienda la administración conjunta de vorapaxar con ritonavir (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de vorapaxar).			
Warfarina	5 dosis única	400/12 h		
S-warfarina		↑ 9%	↓ 9%	
R-warfarina		↓ 33%	↔	
<p>Cuando se coadministran con ritonavir, la inducción de CYP1A2 y CYP2C9 produce un descenso de R-warfarina y un ligero-efecto farmacocinético en la S-warfarina. El descenso de los niveles de R-warfarina puede conducir a reducir la anticoagulación, por lo que se recomienda monitorizar los parámetros anticoagulantes cuando la warfarina se coadministre con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético.</p>				

Anticonvulsiantes

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

Antidepresivos

Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina	Cuando se administra ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que inhiba a CYP2D6 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministran estos medicamentos con ritonavir dosificado como agente antirretroviral (ver sección 4.4).			
Desipramina	100, dosis única oral	500/12 h	↑ 145%	↑ 22%
<p>La AUC y la C_{máx} del metabolito 2-hidroxi disminuyeron un 15% y un 67%, respectivamente. Se recomienda la reducción de la dosis de desipramina cuando se coadministra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.</p>				

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Trazodona	50, dosis única	200/12 h	↑ 2,4 veces	↑ 34%
Se detectó un aumento de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con trazodona cuando se coadministró con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético. Si se coadministran trazodona y ritonavir se debe utilizar esta combinación con precaución, iniciando el tratamiento de trazodona con la dosis mínima y monitorizando la respuesta clínica y la tolerabilidad.				

Medicamento para tratamiento de la gota

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

Antihistamínicos

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

Antiinfecciosos

Ácido fusídico	La coadministración con ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas tanto de ácido fusídico como de ritonavir por lo que su administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3).			
----------------	--	--	--	--

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Rifabutina ¹ Metabolito 25- <i>O</i> -desacetil rifabutina	150 diarios	500/12 h	↑ 4 veces ↑ 38 veces	↑ 2,5 veces ↑ 16 veces
	Debido al gran aumento de la AUC de la rifabutina producido cuando se coadministra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral, la coadministración de estos productos está contraindicada (ver sección 4.3). Cuando ritonavir se coadministre dosificado como potenciador farmacocinético con determinados inhibidores de proteasa puede estar indicada la reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg tres veces por semana. Para recomendaciones específicas, consultar la ficha técnica del inhibidor de proteasa coadministrado. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el tratamiento adecuado de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH.			
Rifampicina	Aunque la rifampicina puede inducir el metabolismo de ritonavir, datos limitados indican que cuando se coadministran dosis altas de ritonavir (600 mg dos veces al día) y rifampicina, el efecto inductor adicional de la rifampicina (cerca al que produce el ritonavir por sí mismo) es pequeño y puede que no tenga un efecto clínicamente relevante en los niveles de ritonavir en terapia a dosis altas. Se desconoce el efecto de ritonavir sobre rifampicina.			
Voriconazol	200/12 h 200/12 h	400/12 h 100/12 h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
	El uso concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral y voriconazol está contraindicado debido a la reducción de las concentraciones de voriconazol (ver sección 4.3). Debe evitarse la coadministración de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético a menos que una valoración del beneficio / riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.			
Atovacuona	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral induce la glucuronidación y como resultado se espera un descenso de las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los niveles séricos o los efectos terapéuticos cuando se administre concomitantemente atovacuona con ritonavir.			
Bedaquilina	No hay estudios disponibles de interacción con ritonavir solo. En un estudio de interacción de una dosis única de bedaquilina y dosis múltiples de lopinavir/ritonavir, el AUC de bedaquilina aumentó en un 22%. Es probable que este aumento se deba a ritonavir y que se pueda observar un mayor aumento durante la administración conjunta a largo plazo. Debido al riesgo de reacciones adversas a bedaquilina, se debe evitar la administración conjunta. En caso de que los beneficios compensen el riesgo, el uso de bedaquilina con ritonavir se debe llevar a cabo con precaución. Se debe realizar un seguimiento con realización de electrocardiogramas más frecuentes y control de las transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la ficha técnica de bedaquilina).			

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Claritromicina Metabolito de 14-OH-claritromicina	500/12 h	200/8 h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
	Debido a la amplia ventana terapéutica e la claritromicina no es necesaria una disminución de la dosis en pacientes con función renal normal. No se deben coadministrar dosis superiores de 1 g al día de claritromicina con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. En los pacientes con insuficiencia renal, debe considerarse una reducción de la dosis de claritromicina: para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min la dosis debe reducirse un 50%, para pacientes con el aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min la dosis debe reducirse un 75%.			
Delamanida	No existen estudios de interacción solo con ritonavir. En un estudio de interacción de medicamentos en voluntarios sanos con delamanida 100 mg 2 veces al día y lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 veces al día durante 14 días, la exposición al metabolito de delamanida DM-6705, se incrementó un 30%. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc asociado a DM-6705, si la administración conjunta de delamanida con ritonavir se considera necesaria, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento con delamanida (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de delamanida).			
Eritromicina, itraconazol	El ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de eritromicina e itraconazol. Se recomienda una monitorización cuidadosa del efecto terapéutico y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se coadministran con ritonavir.			
Ketoconazol	200 diarios	500/12 h	↑ 3–4 veces	↑ 55%
	Ritonavir inhibe el metabolismo mediado por CYP3A del ketoconazol. Debido a un aumento de la incidencia de las reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, se debe considerar una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministre con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético.			
Sulfametoxazol/ Trimetoprim ²	800/160 dosis única	500/12 h	↓ 20%/↑ 20%	↔
	No se requiere una modificación de las dosis de sulfametoxazol/trimetoprim durante la terapia concomitante con ritonavir.			

Antipsicóticos/Neurolépticos

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

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C_{máx} del mto coadm
Haloperidol, risperidona, tioridazina	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que inhiba CYP2D6 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministran estos medicamentos con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.			
Lurasidona	Se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).			
Quetiapina	Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina aumenten. La administración concomitante de ritonavir y quetiapina está contraindicada , ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina (ver sección 4.3).			
β2-agonistas (de acción prolongada)				
Salmeterol	Ritonavir inhibe el CYP3A4 y por lo tanto se espera un aumento en las concentraciones plasmáticas de salmeterol. Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.			
Antagonistas de los canales de calcio				
Amlodipino, diltiazem, nifedipina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministran estos medicamentos con ritonavir.			
Antagonistas de la endotelina				
Bosentan	La coadministración de bosentan con ritonavir puede aumentar la concentración máxima de bosentan en el estado estacionario (C _{máx}) de bosentan y el área bajo la curva (AUC).			
Riociguat	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por Ritonavir Mylan. No se recomienda la administración conjunta de riociguat con ritonavir (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de riociguat).			
Derivados ergotamínicos				
Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	La coadministración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).			
Agentes que actúan sobre la motilidad gastrointestinal				
Cisaprida	La coadministración con ritonavir es probable produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).			

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Antiviricos de acción directa contra la HCV				
Glecaprevir/ pibrentasvir	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la glicoproteínaP, BCRP y OATP1B por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y ritonavir debido a un aumento del riesgo de subidas de ALT asociado con el aumento de la exposición a glecaprevir.			
Inhibidores de la Proteasa del VHC				
Simeprevir	200 una vez al día	100 cada 12 h	↑ 7,2-veces	↑ 4,7-veces
Ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inhibición de CYP3A4. No se recomienda la co-administración de ritonavir y simeprevir.				
Inhibidores de la HMG Co-reductasa				
Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina	Los inhibidores de la HMG-Co-reductasa como lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes del metabolismo por CYP3A, se espera que presenten un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. El aumento de las concentraciones de lovastatina y simvastatina puede predisponer a los pacientes a miopatías, incluyendo rabdomiólisis, la coadministración con ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3). La atorvastatina es menos dependiente del metabolismo por CYP3A. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende de CYP3A, se ha observado un incremento de la exposición a rosuvastatina cuando se administra junto con ritonavir. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede deberse a la inhibición del sistema de transporte. Cuando se coadministre con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina es independiente de CYP3A, y no se esperan interacciones con ritonavir. En caso de que esté indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-Co-reductasa se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina.			
Hormonas anticonceptivas				
Etinilestradiol	50 µg dosis única	500/12 h	↓ 40%	↓ 32%
Debido a la reducción de las concentraciones de etinil estradiol, cuando se coadministra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, se debe considerar la utilización de métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales. Es probable que ritonavir cambie el perfil de sangrado uterino y reduzca la efectividad de los anticonceptivos que contienen estradiol (ver sección 4.4).				
Inmunosupresores				
Ciclosporina, tacrolimus, everolimus	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y resulta esperable el aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministran estos medicamentos con ritonavir.			

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Agentes que modifican el nivel de lípidos				
Lomitapida	Los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición de lomitapida y los inhibidores fuertes aumentan la exposición aproximadamente 27 veces. Se espera que aumenten las concentraciones de lomitapida debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. Está contraindicado el uso concomitante de ritonavir con lomitapida (ver información de prescripción de lomitapida) (ver sección 4.3).			
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)				
Avanafil	50, dosis única	600/12 h	↑ 13 veces	↑ 2,4 veces
Está contraindicado el uso concomitante de avanafil con ritonavir (ver sección 4.3)				
Sildenafil	100, dosis única	500/12 h	↑ 11 veces	↑ 4 veces
El uso concomitante de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético debe administrarse con precaución y en ningún caso deberá superarse una dosis de 25 mg en 48 h (ver sección 4.4). El uso concomitante de sildenafil y ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).				
Tadalafilo	20, dosis única	200/12 h	↑ 124%	↔
Se debe tener cuidado con el uso concomitante de tadalafilo y ritonavir para el tratamiento de la disfunción eréctil dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Deberán utilizarse dosis reducidas de tadalafilo no superiores a 10 mg cada 72 h y aumentar la monitorización de las reacciones adversas (ver sección 4.4).				
Antes de utilizar tadalafilo con ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, consultar la ficha técnica del tadalafilo.				
Vardenafil	5, dosis única	600/12 h	↑ 49 veces	↑ 13 veces
Está contraindicado el uso concomitante de vardenafil con ritonavir (ver sección 4.3)				

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Sedantes/Hipnóticos				
Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por vía oral y parenteral	La coadministración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam y triazolam por lo que está contraindicada (ver sección 4.3). Midazolam se metaboliza ampliamente por CYP3A4. La coadministración con ritonavir puede causar un gran aumento de la concentración de esta benzodiazepina. No se han realizado estudios de interacción de la coadministración de ritonavir con benzodiazepinas. Basándose en los datos para otros inhibidores de CYP3A4, es esperable que las concentraciones plasmáticas de midazolam aumenten significativamente cuando se administra midazolam por vía oral. Por tanto, ritonavir no debe coadministrarse con midazolam oral (ver sección 4.3), mientras que se debe coadministrar con precaución ritonavir y midazolam parenteral. Los datos obtenidos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3–4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si se coadministra ritonavir con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o centro similar que asegure una estrecha monitorización clínica y la actuación médica adecuada en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.			
Triazolam	0,125, dosis única	200, 4 dosis	↑ > 20 veces	↑ 87%
	La coadministración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).			
Petidina Metabolito norpetidina	50, dosis única	500/12 h	↓ 62% ↑ 47%	↓ 59% ↑ 87%
	El uso de petidina y ritonavir está contraindicado debido al aumento de las concentraciones plasmáticas del metabolito norpetidina, que tiene actividad analgésica y estimulante del sistema nervioso central. Concentraciones altas de norpetidina pueden aumentar el riesgo de efectos sobre el sistema nervioso central (ej. convulsiones), ver sección 4.3.			
Alprazolam	1, dosis única	200/12 h, 2 días 500/12 h, 10 días	↑ 2,5 veces ↓ 12%	↔ ↓ 16%
	El metabolismo del alprazolam se inhibe tras el inicio del tratamiento con ritonavir. Después de 10 días de tratamiento con ritonavir, no se observó el efecto inhibitorio del ritonavir. Se debe garantizar precaución durante los primeros días de la coadministración del alprazolam con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes de que se produzca la inducción del metabolismo de alprazolam.			
Buspirona	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético inhibe CYP3A y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de buspirona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministre buspirona con ritonavir.			

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Inductores del sueño				
Zolpidem	5	200,4 dosis	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem y ritonavir pueden coadministrarse con una monitorización cuidadosa de un excesivo efecto sedante.				
Medicamentos para dejar de fumar				
Bupropion	150	100 cada 12 horas	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 cada 12 horas	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion se metaboliza principalmente por el CYP2B6. Es de esperar que la administración concomitante de bupropion y dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropion. Se cree que estos efectos representan la inducción del metabolismo de bupropion. Sin embargo, dado que ritonavir ha demostrado inhibir el CYP2B6 <i>in vitro</i> , no se debe exceder la dosis recomendada de bupropion. En contraste con la administración de ritonavir a largo plazo, no hay interacciones significativas con bupropion después de la administración a corto plazo de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días), lo que sugiere que el descenso en la concentración de bupropion puede comenzar varios días después del inicio de la co-administración de ritonavir.				
Esteroides				
Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona inhalado, inyectable o intranasal.	Se han notificado efectos sistémicos de corticoesteroides que incluyeron síndrome de Cushing y supresión suprarrenal (se registró un descenso de un 86% en los niveles plasmáticos de cortisol en el estudio anterior); también pueden aparecer efectos similares con otros corticoesteroides metabolizados por CYP3A, ej. Budesonida y triamcinolona. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético y estos glucocorticoides salvo que el beneficio del tratamiento supere al riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Deberá considerarse una reducción de la dosis del glucocorticoide, así como una estrecha monitorización exhaustiva de los efectos locales y sistémicos o bien, considerar el cambio a otro glucocorticoide, que no sea sustrato de CYP3A4 (ej. beclometasona). Además, en caso de abandono del tratamiento con glucocorticoide, puede requerirse una reducción progresiva de la dosis durante un periodo de tiempo largo.			
Dexametasona	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético inhibe CYP3A y se espera como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministre dexametasona con ritonavir.			
Prednisolona	20	200/12 h	↑ 28%	↑ 9%
Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se coadministre prednisolona con ritonavir. El AUC del metabolito de prednisolona aumentó un 37% y 28% tras 4 y 14 días de tratamiento con ritonavir, respectivamente.				

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Dosis de ritonavir (mg)	Efecto en AUC del mto coadm	Efecto en C _{máx} del mto coadm
Tratamiento de sustitución de hormona tiroidea				
Levotiroxina	Se han notificado casos de poscomercialización que indican una posible interacción entre los productos que contienen ritonavir y levotiroxina. Se debe vigilar la hormona estimulante del tiroides (TSH) en los pacientes tratados con levotiroxina al menos durante el primer mes tras el inicio y/o el final del tratamiento con ritonavir.			
	ND: No determinado.			
	¹	En base a un grupo paralelo de control.		
	²	Se coadministró sulfametoxazol con trimetoprim.		

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

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

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

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

Inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores de histamina 2

Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de histamina 2 (p. ej., omeprazol o ranitidina) pueden reducir las concentraciones de los inhibidores de la proteasa cuando se administran de forma conjunta con ritonavir. Para información específica respecto al impacto de la administración conjunta de medicamentos antiácidos se debe consultar la ficha técnica del inhibidor de la proteasa coadministrado. Según los estudios de interacción realizados con inhibidores de la proteasa complementados con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), la administración concomitante de omeprazol o ranitidina no modifica significativamente la eficacia de ritonavir como potenciador farmacocinético a pesar de producir un ligero cambio en la exposición (entre un 6–18%).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una gran cantidad de mujeres embarazadas (6.100 nacimientos vivos) fueron expuestas a ritonavir durante el embarazo; de estos 2.800 nacidos vivos fueron expuestos durante el primer trimestre. Estos datos se refieren en su mayoría a exposiciones en las que ritonavir se utilizó en terapia combinada, no a dosis terapéuticas de ritonavir, pero sí a dosis inferiores a las que actúa como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de la proteasa. Estos datos indican que el índice de alteraciones de nacimiento no aumenta en comparación a los índices observados en los sistemas de vigilancia de alteraciones de nacimiento de la población general. Los datos en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Puede usarse ritonavir durante el embarazo si es clínicamente necesario.

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

Lactancia

Los limitados datos publicados indican que ritonavir está presente en la leche materna.

No hay información sobre los efectos de ritonavir sobre la lactancia en lactantes o sobre los efectos del fármaco en la producción de leche. Debido a la posibilidad de (1) transmitir el VIH (en lactantes VIH-negativos), (2) desarrollar resistencia viral (en lactantes VIH-positivos) y (3) producirse reacciones adversas graves en el lactante, se recomienda a las mujeres que conviven con el VIH que no amamenten a sus hijos si están en tratamiento con ritonavir.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

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

Ritonavir dosificado como agente antirretroviral

Reacciones adversas observadas en estudios clínicos y experiencia poscomercialización en pacientes adultos

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Tabla 6. Reacciones adversas en los estudios clínicos y estudios de post-comercialización en pacientes adultos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Descenso de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso de neutrófilos, aumento de eosinófilos, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Aumento de neutrófilos
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad incluyendo urticaria y edema facial.
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, gota, edema y edema periférico, deshidratación (por lo general asociada a síntomas gastrointestinales)
	Poco frecuentes	Diabetes mellitus
	Raras	Hiperglicemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia, parestesia peribucal y periférica, cefalea, mareos, neuropatía periférica
	Frecuentes	Insomnio, ansiedad, confusión, trastornos de la atención, síncope, convulsiones
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, hipotensión incluyendo hipotensión ortostática, enfriamiento periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Faringitis, dolor orofaríngeo, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal (superior e inferior), náuseas, diarrea (incluso grave con desequilibrio electrolítico), vómitos, dispepsia
	Frecuentes	Anorexia, flatulencia, irritación local de garganta, hemorragia gastrointestinal, reflujo gastroesofágico, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatitis (incluido aumento de AST, ALT, GGT), incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo ictericia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Prurito, erupción (incluyendo eritematosa y maculopapular)
	Frecuentes	Acné
	Raras	Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Frecuentes	Artralgia y dolor de espalda Miositis, rabdomiólisis, mialgia, miopatía/aumento CPK
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Aumento de la orina, insuficiencia renal (por ejemplo, oliguria, elevación de creatinina) Insuficiencia renal aguda Nefrolitiasis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Frecuentes	Fatiga incluyendo astenia, rubor, acaloramiento Fiebre, pérdida de peso
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	Aumento de amilasa, descenso de tiroxina libre y total Aumento de glucosa, aumento de magnesio, aumento de la fosfatasa alcalina

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Parámetros metabólicos

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

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

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

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

Población pediátrica

El perfil de seguridad de ritonavir en niños de 2 años de edad o mayores es similar al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

La experiencia de sobredosificación aguda con ritonavir en humanos es limitada. Un paciente incluido en los estudios clínicos ingirió 1500 mg/día de ritonavir durante dos días e informó de parestias que se resolvieron al reducir la dosis. Se ha descrito un caso de fracaso renal con eosinofilia.

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

Tratamiento de la sobredosificación

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, inhibidores de la proteasa, código ATC: J05A E03

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

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

Ritonavir dosificado como agente antirretroviral

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

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

Efectos en el electrocardiograma

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

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

Resistencias

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

La reducción en la actividad antirretroviral de ritonavir se asocia principalmente a las mutaciones de la proteasa V82A/F/T/S y 184V. La acumulación de otras mutaciones en el gen de la proteasa (incluidos los de las posiciones 20, 33, 36, 46, 54, 71 y 90) pueden contribuir también a la resistencia a ritonavir. Por lo general, como las mutaciones acumuladas asociadas con la resistencia a ritonavir, pueden disminuir la susceptibilidad a otros inhibidores de proteasa debido a la resistencia cruzada. Deben consultarse las fichas técnicas de otros inhibidores de proteasa o las continuas actualizaciones oficiales para una información específica relativa a las mutaciones de la proteasa relacionadas con una disminución de la respuesta a estos agentes.

Datos farmacodinámicos clínicos

En diversos estudios en pacientes infectados por VIH-1, se evaluó el efecto de ritonavir (solo o combinado con otros agentes antirretrovirales) sobre los marcadores biológicos de actividad de la enfermedad, como el recuento de células CD4 y el ARN viral. Los estudios que se relacionan a continuación son los más importantes.

Uso en adultos

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

En un ensayo finalizado en 1996 en el que participaron pacientes infectados por VIH-1 en estadio poco avanzado (CD4 200–500 células/ μ l) sin terapia antirretroviral previa, ritonavir en combinación con zidovudina o en monoterapia redujo la carga viral en plasma y produjo un aumento en el recuento de CD4. Este dato no ha sido explicado adecuadamente. El cambio medio, desde los valores iniciales durante 48 semanas, para los niveles ARN del VIH fue de $-0,88 \log_{10}$ en el grupo de ritonavir, frente a $-0,66 \log_{10}$ en el grupo de ritonavir + zidovudina y frente a $-0,42 \log_{10}$ en el grupo de zidovudina.

La continuación del tratamiento con ritonavir se debe evaluar por la carga viral debido a que existe la posibilidad de la aparición de resistencias, como se describe en el apartado 4.1 Indicaciones terapéuticas.

Uso en pediatría

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Tabla 7. Régimen de dosis de ritonavir

	100 mg una vez al día	100 mg dos veces al día ¹	200 mg una vez al día	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
C _{máx} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{valle} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 o 24} (µg·h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _½ (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

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

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

La administración de una dosis única de ritonavir comprimidos 100 mg con una comida moderadamente rica en grasa (857 kcal de las cuales el 31% proviene de la grasa) o con una comida con alto contenido en grasa (907 kcal de las cuales el 52% proviene de la grasa) se asoció con un descenso medio del 20–23% en el AUC y en la C_{máx} de ritonavir.

Distribución

El volumen de distribución aparente (V_B/F) de ritonavir es de aproximadamente 20–40 l tras la administración de una dosis única de 600 mg. Ritonavir se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 98–99% y es constante en un rango de 1,0–100 µg/ml. Ritonavir se une a la alfa 1-ácido glicoproteína (AAG) como a la albúmina sérica humana (ASH) con afinidad comparable.

Los estudios de distribución tisular con ritonavir marcado con ¹⁴C en ratas mostraron que los tejidos que presentan mayor concentración de ritonavir son el hígado, las glándulas suprarrenales, páncreas y riñones y tiroides. El índice plasma/tejido medido en nódulos linfáticos de rata fue de aproximadamente 1, lo que sugiere que ritonavir se distribuye por el tejido linfático. Ritonavir penetra mínimamente en el cerebro.

Biotransformación

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

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

Eliminación

Estudios en humanos con ritonavir marcado radioactivamente demostraron que la eliminación de ritonavir se produce fundamentalmente vía sistema hepatobiliar; se recuperó aproximadamente un 86% del marcador en las heces, parte del cual se esperaba que fuera ritonavir no absorbido. En estos estudios se encontró que la eliminación renal no es la principal vía de eliminación de ritonavir. Esto fue consistente con las observaciones en los estudios en animales.

Poblaciones especiales

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

Pacientes con deterioro de la función hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales identificaron como principales órganos diana el hígado, la retina, el tiroides y el riñón. Los cambios hepáticos afectaron a elementos hepatocelulares, biliares y fagocíticos y estuvieron acompañados por un aumento de las enzimas hepáticas. Se ha observado hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina (RPE) y degeneración retiniana en todos los estudios con roedores llevados a cabo con ritonavir, pero no se ha observado en perros. Las pruebas ultraestructurales sugieren que estos cambios retinianos pueden ser secundarios a fosfolipidosis. Sin embargo, los estudios clínicos no indicaron prueba alguna de cambios oculares inducidos por el medicamento en humanos. Todos los cambios tiroideos resultaron reversibles al interrumpirse la administración de ritonavir.

La investigación clínica no ha descubierto ninguna alteración clínicamente significativa en las pruebas de función tiroidea. Se observaron cambios renales, incluidas degeneración tubular, inflamación crónica y proteinuria en ratas, y se considera que pueden atribuirse a una enfermedad espontánea específica de la especie. Por otra parte, en los estudios clínicos no se observaron anomalías renales clínicamente significativas.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimido

Copovidona
Laurato de sorbitán
Sílice coloidal anhidra
Cloruro de sodio
Fumarato de estearilo y sodio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Sílice coloidal anhidra
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

En el caso del frasco de HDPE: tras abrir el envase por primera vez, el producto se debe utilizar en un plazo de 45 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE con tapón de rosca de polipropileno que contiene desecante.

Tamaños de los paquetes: 30, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película y multienvases de 90 comprimidos recubiertos de película (3 envases de 30).

Envase de blíster de OPA/Alu/PVC-Alu con 30 y 90 comprimidos.

Envase de blíster precortado unidosis de OPA/Alu/PVC-Alu con 30 x 1, 90 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 noviembre 2017

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[MM/AAAA]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

McDermott Laboratories Limited bajo el nombre comercial de Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublín 13
IRLANDA

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 c (apartado 7) de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

FRASCO DE HDPE EN CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos recubiertos con película
ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alto en sodio – consulte el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Se debe tomar con alimentos.
Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, romper o machacar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras abrir el envase por primera vez, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 45 días.

Fecha de apertura: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No almacenar a una temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1242/001 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1242/002 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1242/003 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos recubiertos con película
ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alto en sodio; consulte el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Se debe tomar con alimentos.
Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, romper o machacar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras abrir el envase por primera vez, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 45 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No almacenar a una temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1242/001 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1242/002 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1242/003 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR DEL FRASCO DEL MULTIENVASE (CON CAJA AZUL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos recubiertos con película
ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alto en sodio; consulte el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Multienvase: 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Se debe tomar con alimentos.

Los comprimidos recubiertos con película deben ingerirse enteros y no deben masticarse, romperse ni triturarse.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAP

Tras abrir el envase por primera vez, el producto se debe utilizar en un plazo de 45 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No almacenar a una temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1242/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO DEL MULTIENVASE (SIN CAJA AZUL)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos recubiertos con película
ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alto en sodio; consulte el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película. Forma parte de un multienvase y no se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Se debe tomar con alimentos.

Los comprimidos recubiertos con película deben ingerirse enteros y no deben masticarse, romperse ni triturarse.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras abrir el envase por primera vez, el producto se debe utilizar en un plazo de 45 días.

Fecha de apertura: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No almacenar a una temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1242/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BLÍSTER EN CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos recubiertos con película
ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alto en sodio; consulte el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

90 comprimidos recubiertos con película

30 x 1 comprimidos recubiertos con película (unidosis)

90 x 1 comprimidos recubiertos con película (unidosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Se debe tomar con alimentos.

Los comprimidos recubiertos con película deben ingerirse enteros y no deben masticarse, romperse ni triturarse.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1242/005 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1242/006 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1242/007 30 x 1 comprimidos recubiertos con película (unidosis)
EU/1/17/1242/008 90 x 1 comprimidos recubiertos con película (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ritonavir Mylan

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos recubiertos con película
ritonavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ritonavir Mylan 100 mg comprimidos recubiertos con película ritonavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted o para su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Ritonavir Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tome Ritonavir Mylan
3. Cómo tomar Ritonavir Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ritonavir Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ritonavir Mylan y para qué se utiliza

Ritonavir Mylan contiene la sustancia activa ritonavir. Ritonavir es un inhibidor de la proteasa usado para controlar la infección por el VIH. Ritonavir se utiliza en combinación con otros medicamentos anti-VIH (antirretrovirales) para controlar la infección por el VIH. Su médico hablará con usted para indicarle cual es la mejor combinación de medicamentos para usted.

Ritonavir Mylan se utiliza en niños de 2 años de edad o mayores y en adolescentes y adultos infectados con el VIH, el virus causante del SIDA.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tome Ritonavir Mylan

No tome Ritonavir Mylan

- si es alérgico a ritonavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece una enfermedad grave de hígado.
- si está tomando actualmente alguno de los siguientes medicamentos:
 - astemizol o terfenadina (utilizados normalmente para tratar los síntomas de alergia – estos medicamentos pueden adquirirse sin receta médica);
 - amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina (utilizados para corregir latidos cardíacos irregulares);
 - dihidroergotamina, ergotamina (utilizados para tratar dolores de cabeza por migrañas);
 - ergonovina, metilergonovina (utilizados para parar las hemorragias que pueden producirse después del parto o de un aborto);
 - clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam o midazolam oral (utilizados para ayudarle a dormir y/o aliviar la ansiedad);
 - clozapina, pimozida, (utilizados para tratar pensamientos o sentimientos anormales);
 - quetiapina (utilizado para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor);

- lurasidona (utilizado para tratar la depresión);
 - ranolazina (utilizado para tratar el dolor crónico en el pecho [angina de pecho]);
 - petidina, piroxicam, propoxifeno (utilizados para aliviar el dolor);
 - cisaprida (utilizada para aliviar ciertos dolores de estómago);
 - rifabutin (utilizada para prevenir/tratar ciertas infecciones) *;
 - voriconazol (utilizado para tratar infecciones producidas por hongos) *;
 - simvastatina, lovastatina (utilizados para reducir el colesterol en sangre);
 - neratinib (utilizado para tratar el cáncer de mama);
 - lomitapida (utilizado para disminuir los niveles de colesterol en sangre);
 - alfuzosina (utilizado para tratar el aumento del tamaño de la próstata);
 - ácido fusídico (utilizado para tratar infecciones bacterianas).
 - sildenafil si padece una enfermedad pulmonar llamada hipertensión arterial pulmonar que dificulta la respiración. Los pacientes sin esta enfermedad pueden usar sildenafil para la impotencia (disfunción eréctil) bajo la supervisión de su médico (ver sección **Otros medicamentos y Ritonavir Mylan**);
 - avanafil o vardenafil (utilizado para tratar la impotencia);
 - colchicina (usada para tratar la gota) si tiene problemas de hígado y/o riñón (ver sección **Otros medicamentos y Ritonavir Mylan**);
 - productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que puede ocasionar que ritonavir deje de actuar adecuadamente. La hierba de San Juan se usa a menudo en medicamentos a base de plantas que puede comprar usted mismo.
- * Su médico puede decidir que tome rifabutin y/o voriconazol con una dosis de refuerzo (dosis menor) de ritonavir, pero una dosis completa de ritonavir no debe tomarse junto con estos dos medicamentos.

Si actualmente está tomando alguno de estos medicamentos, pregunte a su médico si podría cambiar la medicación mientras toma Ritonavir Mylan.

Para el uso de otros medicamentos que requieren cuidado especial consulte el listado incluido en la sección “Otros medicamentos y Ritonavir Mylan”

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Ritonavir Mylan.

Información importante

- Si toma Ritonavir Mylan junto con otros medicamentos antirretrovirales, es importante que usted lea detenidamente los prospectos de estos otros medicamentos. En estos prospectos puede encontrar información adicional importante sobre las situaciones en las que debería evitar tomar ritonavir. Si tiene más preguntas acerca de Ritonavir Mylan (ritonavir) o del resto de medicamentos que le han recetado, consulte a su médico o farmacéutico.
- Ritonavir no cura la infección por el VIH o SIDA.
- Las personas que toman ritonavir pueden seguir desarrollando infecciones u otras enfermedades relacionadas con la infección por VIH o SIDA. Es, por tanto, importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras tome Ritonavir Mylan.

Informe a su médico si tiene o ha tenido:

- Antecedentes de **enfermedad de hígado**.
- **Hepatitis B o C** y está siendo tratado con una combinación de medicamentos antirretrovirales, ya que tienen un riesgo mayor de sufrir efectos adversos graves y potencialmente mortales debido al efecto en el hígado. Puede ser necesario que le realicen análisis de sangre para controlar la función del hígado.
- **Hemofilia**, ya que hay casos de pacientes con hemofilia en tratamiento con este tipo de medicamentos (inhibidores de la proteasa) con aumentos en el sangrado. No se conoce la razón por la que esto sucede. Usted puede necesitar que le administren medicación adicional que facilite la coagulación de la sangre (Factor VIII), para controlar cualquier hemorragia.

- **Disfunción eréctil**, ya que los medicamentos que se usan en el tratamiento de la disfunción eréctil pueden causar hipotensión y erección prolongada.
- **Diabetes**, ya que hay casos de empeoramiento o de desarrollo de diabetes (diabetes mellitus) en algunos pacientes que toman inhibidores de la proteasa.
- **Enfermedad del riñón (renal)**, ya que su médico puede necesitar comprobar la dosis de otros medicamentos que esté tomando (como los inhibidores de la proteasa).

Informe a su médico si experimenta:

- **Diarrea o vómitos** que no mejoran (persistentes), ya que puede reducir la eficacia de los medicamentos que está tomando.
- **Mareos** (náuseas), **vómitos** o tiene **dolor de estómago**, ya que estos pueden ser signos de inflamación del páncreas (pancreatitis). Algunos pacientes que estén tomando ritonavir, pueden desarrollar problemas en el páncreas. Informe a su médico lo antes posible si este es su caso.
- **Síntomas de infección** – informe a su médico inmediatamente. Algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada que comienzan un tratamiento anti-VIH pueden desarrollar los síntomas de infección que han tenido en el pasado incluso si no saben que la han tenido. Se cree que esto ocurre porque la respuesta inmune del cuerpo mejora y ayuda al organismo a luchar contra estas infecciones.
Además de las infecciones oportunistas, puede sufrir también trastornos autoinmunes (un problema que ocurre cuando el sistema inmune ataca el tejido de un cuerpo sano) después de que empiece a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunes pueden aparecer varios meses después del comienzo del tratamiento. Si usted observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como debilidad muscular, debilidad que empieza por las manos y los pies y que va subiendo por el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico de inmediato para buscar el tratamiento necesario.
- **Rigidez de articulaciones, malestar y dolor** (especialmente de cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimientos, informe a su médico, ya que puede ser signo de un problema que puede destruir el hueso (osteonecrosis). Algunos pacientes que toman medicamentos antirretrovirales pueden desarrollar esta enfermedad.
- **Dolor muscular, molestias o debilidad**, particularmente en combinación con terapia antirretroviral incluyendo inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. En raras ocasiones estos desórdenes musculares han sido graves (ver sección 4. Posibles efectos adversos).
- **Mareo, aturdimiento, desmayo o latido anómalo**, algunos de los pacientes que están tomando ritonavir pueden experimentar cambios en el electrocardiograma (ECG). Informe a su médico si tiene algún problema de corazón o de la conducción eléctrica del corazón.
- Sí tiene otros problemas de salud, consulte a su médico tan pronto como le sea posible.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Ritonavir Mylan en niños menores de 2 años de edad.

Otros medicamentos y Ritonavir Mylan

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Hay algunos medicamentos que no puede utilizar si está tomando ritonavir. Estos medicamentos se recogen en la sección 2, bajo el título de “**No tome Ritonavir Mylan**”. Hay algunos medicamentos que solo se pueden tomar bajo ciertas circunstancias tal y como se describe más abajo.

Cuando se use Ritonavir Mylan a dosis completas se tomarán las siguientes precauciones. No obstante, estas precauciones también pueden ser necesarias cuando se toman dosis bajas (refuerzo) de Ritonavir Mylan con otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos indicados abajo, se deben tener precauciones especiales.

- **Sildenafil o tadalafilo** para la impotencia (disfunción eréctil). Debe reducir la dosis y/o frecuencia de uso de estos medicamentos para evitar hipotensión y una erección prolongada. No debe tomar Ritonavir Mylan con sildenafil si sufre además hipertensión arterial pulmonar (ver sección 2. **Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tome Ritonavir Mylan**). Informe a su médico si está tomando tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
- **Colchicina** (para la gota) ya que ritonavir puede incrementar los niveles en sangre de este medicamento. Usted no debe tomar ritonavir con colchicina si padece problemas de hígado y/o riñón (ver también “**No tome Ritonavir Mylan**” arriba).
- **Digoxina** (medicamento para el corazón). Para prevenir problemas de corazón su médico puede necesitar ajustar la dosis de digoxina y monitorizarle mientras esté tomando digoxina y Ritonavir Mylan.
- **Anticonceptivos hormonales** que contengan etinil estradiol, ya que ritonavir puede reducir la eficacia de estos medicamentos. Se recomienda usar en su lugar un preservativo u otro método anticonceptivo no hormonal. Además, puede experimentar sangrado uterino irregular si toma este tipo de anticonceptivos hormonales con ritonavir.
- **Atorvastatina o rosuvastatina** (para el colesterol alto) ya que ritonavir puede aumentar los niveles en sangre de estos medicamentos. Informe a su médico antes de tomar medicamentos que reducen el colesterol con ritonavir (ver “**No tome Ritonavir Mylan**” más arriba).
- **Esteroides** (por ejemplo, dexametasona, propionato de fluticasona, prednisolona, triamcinolona), ya que ritonavir puede aumentar los niveles en sangre de estos medicamentos, lo cual puede conducir a un síndrome de Cushing (desarrollo de una cara redondeada) y reducir la producción de la hormona cortisol. Su médico puede querer reducir la dosis de esteroides o monitorizar sus efectos adversos más estrechamente.
- **Trazodona** (medicamento para la depresión) ya que pueden producirse efectos no deseados como náuseas, mareos, presión sanguínea baja y desfallecimiento cuando se toman con ritonavir.
- **Rifampicina y saquinavir** (usados para la tuberculosis y el VIH respectivamente) ya que pueden originar daños graves en el hígado cuando se toman con ritonavir.
- **Bosentan, riociguat** (usado para la hipertensión pulmonar arterial), ya que la cantidad en sangre de este medicamento puede aumentar cuando se toma junto con ritonavir.

Hay medicamentos que no deben mezclarse con ritonavir porque sus efectos pueden aumentar o disminuir cuando se toman juntos. En algunos casos su médico puede necesitar realizar ciertas pruebas, cambiar la dosis o monitorizarle regularmente. Por este motivo debe informar a su médico si está tomando cualquier medicamento, incluso aquellos que ha comprado usted mismo o productos herbales, aunque es importante mencionar los siguientes:

- anfetaminas o derivados de las anfetaminas;
- antibióticos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina);
- tratamientos para el cáncer (por ejemplo, abemaciclib, afatinib, apalutamida, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina);
- medicamentos usados para tratar un recuento bajo de plaquetas en sangre (por ejemplo, fostamatinib);
- anticoagulantes (por ejemplo, rivaroxaban, vorapaxar, warfarina);
- antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina, desipramina, fluoxetina, imipramina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona);
- antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol);
- antihistamínicos (por ejemplo, loratadina, fexofenadina);
- medicamentos antirretrovirales incluyendo inhibidores de la proteasa del VIH (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI) (delavirdina, efavirenz, nevirapina) y otros (didanosina, maraviroc, raltegravir, zidovudina);
- medicamentos para la tuberculosis (bedaquilina y delamanida);

- medicamentos antivirales para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos (por ejemplo, glecaprevir/pibrentasvir y simeprevir);
- medicamentos para la ansiedad, buspirona;
- medicamentos para el asma, teofilina salmeterol;
- atovuona, medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de neumonía y malaria;
- buprenorfina, medicamento utilizado para el dolor crónico;
- bupropión, medicamento utilizado para dejar de fumar;
- medicamentos para la epilepsia (por ejemplo, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, fenitoína);
- medicamentos para el corazón (por ejemplo, disopiramida, mexiletina y antagonistas de los canales del calcio tales como amlodipino, diltiazem y nifedipino);
- medicamentos que afectan al sistema inmunitario (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, everolimus);
- levotiroxina (utilizada para tratar problemas de tiroides);
- morfina y derivados de la morfina usados para tratar dolores graves (metadona, fentanilo);
- pastillas para dormir (por ejemplo, alprazolam, zolpidem) y además midazolam administrado mediante inyección;
- tranquilizantes (por ejemplo, haloperidol, risperidona, tioridazina);
- colchicina, tratamiento para la gota.

Hay algunos medicamentos que no puede tomar junto con ritonavir. Estos se listan con anterioridad en la sección 2. “No tome Ritonavir Mylan”.

Toma de Ritonavir Mylan con alimentos y bebidas

Ritonavir Mylan comprimidos debe tomarse con alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, es muy importante que consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Hay una gran cantidad de información sobre el uso de ritonavir (principio activo de Ritonavir Mylan) durante el embarazo. En general, las mujeres embarazadas recibieron dosis bajas (de refuerzo) de ritonavir junto con otros inhibidores de la proteasa después de los tres primeros meses de embarazo. Ritonavir no parece aumentar el riesgo de desarrollar defectos de nacimiento comparado con la población general.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

Conducción y uso de máquinas

Ritonavir Mylan puede producir mareos. Si experimenta estos efectos no conduzca o utilice maquinaria.

Ritonavir Mylan contiene sodio

Este medicamento contiene 87,75 mg de sodio en cada comprimido. Esto equivale al 4,4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Consulte con su médico o farmacéutico si necesita cinco o más comprimidos diarios por un período prolongado especialmente si le han recomendado una dieta baja en sal (sodio).

3. Cómo tomar Ritonavir Mylan

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Tome este medicamento una o dos veces al día, cada día con alimentos.

Es importante que los comprimidos de Ritonavir Mylan se traguen enteros y no se mastiquen, rompan o machaquen.

Las dosis recomendadas de Ritonavir Mylan son:

- si se utiliza Ritonavir Mylan para potenciar el efecto de otros medicamentos anti-VIH, la dosis para adultos es de 1 a 2 comprimidos una o dos veces al día. Para mayor información sobre las recomendaciones de dosis, incluyendo la relativa a los niños, lea el prospecto de los medicamentos anti-VIH que se tomen en combinación con Ritonavir Mylan.
- si su médico le receta una dosis completa, los adultos pueden comenzar con una dosis de 3 comprimidos por las mañanas y de 3 comprimidos 12 horas más tarde, que se aumentará de forma gradual durante un periodo de hasta 14 días para alcanzar la dosis completa de 6 comprimidos dos veces al día (un total de 1.200 mg al día). Los niños (2–12 años) empezarán con una dosis menor que ésta y continuarán hasta la máxima dosis permitida para su talla.

Su médico le indicará la dosis apropiada que usted debe tomar.

Es posible que para los niños que presenten dificultades para tragar comprimidos sean más apropiadas otras formas de este medicamento.

Deberá tomar Ritonavir Mylan todos los días para controlar el VIH, independientemente de que se sienta mejor. Si hay algún efecto secundario que le impida tomar Ritonavir Mylan como le han indicado, comuníquese a su médico inmediatamente. Durante los episodios de diarrea su médico puede decidir que necesita un control adicional.

Tenga siempre a mano una cantidad suficiente de Ritonavir Mylan para no quedarse sin nada. Cuando salga de viaje o necesite permanecer un tiempo en el hospital, compruebe que tiene suficiente Ritonavir Mylan hasta que pueda conseguir más.

Si toma más Ritonavir Mylan del que debe

Si toma demasiado ritonavir, puede experimentar adormecimiento, cosquilleo o sensación de hormigueo. Si se da cuenta de que ha tomado más Ritonavir Mylan de lo que debía, póngase en contacto enseguida con su médico o con el Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar Ritonavir Mylan

Si ha olvidado tomar una dosis, tómela lo antes posible. Si la hora de la siguiente dosis está próxima, tome solo una dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Ritonavir Mylan

Aunque se sienta mejor, no deje de tomar Ritonavir Mylan sin consultar con su médico. Si toma Ritonavir Mylan como le han indicado, tendrá más probabilidades de retrasar el desarrollo de resistencias a este medicamento.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Cuando se utiliza ritonavir con otros medicamentos antirretrovirales, los efectos adversos también dependen de esos otros medicamentos. Por eso es muy importante que lea atentamente la sección de reacciones adversas del prospecto de estos medicamentos.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- molestias de estómago superior o inferior
- vómitos
- diarrea (puede ser grave)
- malestar (náuseas)
- rubor, acaloramiento
- dolor de cabeza
- mareos
- dolor de garganta
- tos
- malestar estomacal o indigestión
- sensación de cosquilleo o adormecimiento en las manos, los pies o alrededor de los labios y la boca
- debilidad o cansancio
- mal sabor de boca
- daño nervioso que puede dar lugar a debilidad y dolor
- picor
- erupción
- dolor en las articulaciones y en la espalda

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- reacciones alérgicas, incluyendo erupciones cutáneas (enrojecimiento, inflamación, picor), hinchazón grave de la piel y otros tejidos
- dificultad para dormir (insomnio)
- ansiedad
- aumento del colesterol
- aumento de los triglicéridos
- gota
- sangrado estomacal
- inflamación hepática y coloración amarillenta en la piel y blanco de los ojos
- aumento de la micción
- reducción de la función renal
- convulsiones (ataques)
- bajos niveles de plaquetas en sangre
- sed (deshidratación)
- periodos anormalmente pesados
- gases (flatulencia)
- pérdida de apetito
- llagas en la boca
- dolor muscular (dolor), sensibilidad o debilidad
- fiebre
- pérdida de peso
- resultados de pruebas de laboratorio: cambios en los resultados de análisis de sangre (como pueden ser datos químicos y recuentos sanguíneos)
- confusión
- dificultad para prestar atención
- desmayo
- visión borrosa
- hinchazón de manos y pies
- presión arterial elevada
- presión arterial baja y sensación de desmayo al levantarse
- frialdad en manos y pies
- acné

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- ataque de corazón
- diabetes
- insuficiencia renal

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- reacciones de la piel graves o mortales, incluyendo ampollas (síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica)
- reacción alérgica grave (anafilaxis)
- altos niveles de azúcar en sangre

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- cálculos renales

Informe a su médico si se siente mareado (nauseas), está vomitando o tiene dolor de estómago, porque estos pueden ser síntomas de una inflamación del páncreas. Informe también a su médico si experimenta rigidez de las articulaciones, malestar y dolor (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimientos, ya que esto puede ser un signo de osteonecrosis. Ver sección 2. **Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tome Ritonavir Mylan.**

Ha habido casos de aumento de hemorragias en pacientes hemofílicos tipo A y B durante el tratamiento con éste o con otro inhibidor de proteasa. Si esto le sucediera consulte a su médico inmediatamente.

Se ha informado de que pacientes que estaban tomando ritonavir han presentado alteraciones de las pruebas de la función hepática, hepatitis (inflamación del hígado) y raras veces ictericia. Algunas personas tenían otra enfermedad o estaban tomando otros medicamentos. Algunas personas con enfermedad hepática o hepatitis pueden haber empeorado.

Se han descrito casos de dolor muscular, molestias o debilidad, particularmente cuando se toman medicamentos para reducir el colesterol en combinación con tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo inhibidores de proteasa y análogos de nucleósidos. En raras ocasiones estos trastornos musculares fueron graves (rabdomiólisis). En el caso de dolor muscular, molestias, debilidad o calambres de causas desconocidas o continuas, deje de tomar la medicación, póngase en contacto tan pronto como sea posible con su médico o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

Informe a su médico inmediatamente si después de tomar Ritonavir Mylan experimenta cualquier síntoma que pueda sugerir una reacción alérgica tales como erupción cutánea, ronchas o dificultades para respirar.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico, acuda a urgencias o, si es urgente, busque inmediatamente ayuda médica.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ritonavir Mylan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o la etiqueta del frasco después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En el caso del frasco de HDPE: Tras abrir el envase por primera vez, el producto se debe utilizar en un plazo de 45 días.

No almacenar a una temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ritonavir Mylan

- El principio activo es ritonavir. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de ritonavir.
- Los demás componentes son: copovidona, laurato de sorbitán, sílice coloidal anhidra, cloruro sódico y estearil fumarato de sodio (ver sección 2 “Ritonavir Mylan contiene sodio”).
- Los componentes de la cubierta pelicular son: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, hidroxipropil-celulosa, talco, óxido de hierro amarillo (E172), sílice coloidal anhidra y polisorbato 80.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película Ritonavir Mylan son amarillos, con forma de cápsula y están marcados con “M163” en una cara y lisos por la otra.

Los comprimidos recubiertos con película Ritonavir Mylan están disponibles en frascos con tapones de rosca de 30, 90 o 100 comprimidos y en multienvases de 90 comprimidos comprendiendo 3 frascos, cada uno conteniendo 30 comprimidos.

También está disponible en envases de blíster con 30 y 90 comprimidos y en envases de blíster precortado unidosis con 30 x 1 y 90 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsables de la fabricación

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,
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD 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

Viatrix 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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Este prospecto ha sido revisado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.