

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Norvir 100 mg pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta de pó para suspensão oral contém 100 mg de ritonavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

O pó é de cor bege/amarelo pálido a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ritonavir está indicado como potenciador farmacocinético de inibidores da protease coadministrados como parte da terapêutica antirretroviral combinada no tratamento de doentes infetados com vírus da imunodeficiência humana-1 (VIH-1) (adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos) (ver secções 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

Adultos

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

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

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

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

Darunavir 600 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia em doentes previamente tratados com terapêutica antirretroviral (ART). Darunavir 800 mg uma vez ao dia com ritonavir 100 mg uma vez ao dia podem ser usados em alguns doentes previamente tratados com ART. Consultar o RCM de darunavir para informação adicional sobre a administração uma vez ao dia em doentes previamente tratados com ART.

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

Crianças e adolescentes

Ritonavir é recomendado para crianças com 2 anos de idade ou mais. Para recomendações posológicas adicionais, consultar o RCM dos outros inibidores da protease aprovados para coadministração com ritonavir.

Para instruções acerca da preparação das doses, ver secção Modo de administração abaixo e secção 6.6.

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

Dado que ritonavir é sobretudo metabolizado pelo fígado, pode ser utilizado com precaução como potenciador farmacocinético em doentes com insuficiência renal, dependendo do inibidor da protease específico com o qual for coadministrado. No entanto, visto que a depuração renal de ritonavir é negligível, não se prevê diminuição na depuração total de ritonavir nos doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Norvir em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Norvir pó para suspensão oral é administrado por via oral, adicionado a alimentos moles (puré de maçã ou pudim de baunilha) ou misturado com líquidos (água, leite com chocolate, ou fórmula para lactentes). Para instruções acerca da preparação e administração de Norvir pó para suspensão oral, ver secção 6.6. Qualquer mistura fora das recomendações é da responsabilidade do profissional de saúde ou do utilizador.

Norvir pó para suspensão oral deve ser tomado com alimentos. O sabor amargo após a toma de Norvir pó para suspensão oral pode ser diminuído através da ingestão de manteiga de amendoim, creme de chocolate com avelãs, ou xarope de groselha preta, imediatamente após a administração da dose.

A dose prescrita de Norvir pó para suspensão oral pode ser administrada por meio de um tubo de alimentação depois de ter sido misturado com água, conforme detalhado na secção 6.6. Siga as instruções do tubo de alimentação para administrar o medicamento.

4.3 Contraindicações

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

Ritonavir não deve ser administrado em doentes com doença hepática descompensada.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que ritonavir é um potente inibidor das biotransformações mediadas pela CYP3A e CYP2D6. O efeito modulador enzimático de ritonavir pode ser dose dependente (ver secção 5.1). Os seguintes medicamentos são contraindicados quando usados com ritonavir e, salvo aviso em contrário, a contraindicação baseia-se no potencial de ritonavir inibir o metabolismo do medicamento coadministrado, resultando em exposição aumentada ao medicamento coadministrado e risco de efeitos adversos clinicamente relevantes:

Classe de Medicamento	Medicamentos na Classe	Fundamentação
Níveis aumentados ou diminuídos do medicamento concomitante		
Antagonista dos Recetores Alfa ₁ -Adrenérgicos	Alfuzosina	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina que podem causar hipotensão grave (ver secção 4.5).
Analgésicos	Petidina, propoxifeno	Concentrações plasmáticas aumentadas de norpetidina e propoxifeno. Por conseguinte, aumentando o risco de depressão respiratória grave ou anomalias hematológicas ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
Antianginosos	Ranolazina	Concentrações plasmáticas aumentadas de ranolazina que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
Antineoplásicos	Neratinib	Concentrações plasmáticas aumentadas de neratinib que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.5).
	Venetoclax	Concentrações plasmáticas aumentadas de venetoclax. Risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de titulação de dose (ver secção 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina	Concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias ou outras reações adversas graves causadas por estes medicamentos.
Antibióticos	Ácido fusídico	Concentrações plasmáticas aumentadas de ácido fusídico e de ritonavir.
Medicamentos antigota	Colquicina	Potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.4 e 4.5).
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por estes medicamentos.
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidona	Concentrações plasmáticas aumentadas de lurasidona que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).

	Clozapina, pimizida	Concentrações plasmáticas aumentadas de clozapina e pimizida. Por conseguinte, aumentando o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
	Quetiapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina que podem causar coma. A administração concomitante com quetiapina é contraindicada (ver secção 4.5).
Derivados da Cravagem do Centeio	Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados da cravagem do centeio causando toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmos e isquemia.
Modificadores da Motilidade GI	Cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por este medicamento.
Agentes modificadores dos lípidos		
Inibidores da HMG Co-A Reductase	Lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina; por conseguinte, aumentando o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).
Inibidor da proteína microssomal de transferência de triglicéridos (MTTP)	Lomitapida	Concentrações plasmáticas aumentadas de lomitapida (ver secção 4.5).
Inibidores da PDE5	Avanafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de avanafil (ver secções 4.4 e 4.5).
	Sildenafil	Contraindicado quando usado apenas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Concentrações plasmáticas aumentadas de sildenafil. Por conseguinte, aumentando o potencial para acontecimentos adversos associados a sildenafil (que incluem hipotensão e síncope). Ver secções 4.4 e 4.5 para administração concomitante de sildenafil em doentes com disfunção erétil.
	Vardenafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de vardenafil (ver secções 4.4 e 4.5).
Sedativos/hipnóticos	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e triazolam	Concentrações plasmáticas aumentadas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e triazolam. Por conseguinte, aumentando o risco de sedação extrema e depressão respiratória causadas por estes medicamentos. (Para precauções sobre a administração parentérica de midazolam, ver secção 4.5).

Nível diminuído do medicamento ritonavir		
Preparações de Plantas Medicinais	Hipericão	Preparações de plantas medicinais contendo Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) devido ao risco de concentrações plasmáticas diminuídas e de efeitos clínicos diminuídos de ritonavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Ritonavir é usado como potenciador farmacocinético com outros inibidores da protease. Deverá ter-se em consideração toda a informação acerca das advertências e precauções relevantes para esse inibidor da protease específico, pelo que tem de ser consultado o RCM desse inibidor da protease.

Ritonavir não é uma cura para a infeção pelo VIH-1 ou SIDA. Os doentes tratados com ritonavir ou com qualquer outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH-1. Assim, os doentes devem permanecer sob rigoroso acompanhamento clínico por médicos experientes no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Doentes com condições coexistentes

Doentes com diarreia crónica ou malabsorção

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

Hemofilia

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

Peso e parâmetros metabólicos

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

Pancreatite

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

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica

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

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

Doença hepática

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

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

Doença renal

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

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

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Prolongamento do intervalo PR

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

Interações com outros medicamentos

Inibidores da protease do VIH coadministrados com ritonavir

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

Para uma descrição dos mecanismos e potenciais mecanismos que contribuem para o perfil de interação dos inibidores da protease, ver secção 4.5. Por favor, rever também o RCM para o inibidor da protease potenciado específico.

Tipranavir

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

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

Fosamprenavir

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

Atazanavir

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

Outros medicamentos não antirretrovirais coadministrados com ritonavir

As seguintes advertências e precauções deverão ser consideradas se ritonavir for administrado como medicamento antirretroviral. Quando ritonavir é administrado como potenciador farmacocinético, nas doses de 100 mg e 200 mg, não se pode assumir que também se aplicarão as advertências e precauções seguintes. Quando ritonavir é administrado como potenciador farmacocinético, devem considerar-se as informações completas de advertências e precauções desse inibidor da protease específico, pelo que tem de ser consultada a secção 4.4 do RCM desse inibidor da protease para determinar se a informação abaixo é aplicável.

Inibidores da PDE5

Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil para o tratamento da disfunção erétil em doentes tratados com ritonavir. É esperado que a coadministração de ritonavir com estes medicamentos aumente substancialmente as suas concentrações e pode resultar em reações adversas associadas, como por exemplo hipotensão e ereção prolongada (ver secção 4.5). O uso concomitante de avanafil ou vardenafil com ritonavir é contraindicado (ver secção 4.3). O uso concomitante de sildenafil com ritonavir está contraindicado nos doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

Inibidores da HMG-CoA redutase

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

não se esperam interações com ritonavir. Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se a utilização de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

Colquicina

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

Digoxina

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

Nos doentes que já estejam a tomar digoxina quando é iniciado o tratamento com ritonavir, a dose de digoxina deve ser reduzida para metade da dose normal do doente e este deve ser vigiado mais cuidadosamente do que o habitual, durante várias semanas, após iniciada a coadministração de ritonavir e digoxina.

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

Etinilestradiol

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

Glucocorticoides

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

Trazodona

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

Rivaroxabano

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

Riociguat

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

Vorapaxar

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

Bedaquilina

Inibidores potentes do CYP3A4, tais como os inibidores da protease, podem aumentar a exposição a bedaquilina, o que pode potencialmente aumentar o risco de reações adversas relacionadas com bedaquilina. Por conseguinte, a associação de bedaquilina com ritonavir deve ser evitada. No entanto, se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com ritonavir deve ser realizada

com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.5 e consultar o RCM de bedaquilina).

Delamanid

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

Erros de medicação

Deverá ser dada especial atenção ao cálculo exato da dose de ritonavir, à transcrição da prescrição médica, ao aconselhamento no momento da dispensa do medicamento e às instruções posológicas para minimizar o risco associado a erros de medicação e subdosagem, sendo especialmente importante no caso de lactentes e crianças pequenas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ritonavir possui elevada afinidade para várias isoformas do citocromo P450 (CYP) e pode inibir a oxidação pela seguinte ordem de grandeza: CYP3A4 > CYP2D6. A administração concomitante de ritonavir e medicamentos metabolizados essencialmente pela CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas dos outros medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e os seus efeitos adversos. Para determinados medicamentos (por ex. alprazolam) os efeitos inibitórios de ritonavir na CYP3A4 podem diminuir ao longo do tempo. Ritonavir possui também elevada afinidade para a glicoproteína P e pode inibir este transportador. O efeito inibitório de ritonavir (com ou sem outros inibidores da protease) na atividade da P-gp pode diminuir ao longo do tempo (por ex. digoxina e fexofenadina – ver quadro abaixo “Efeitos de ritonavir nos medicamentos não antirretrovirais”). Ritonavir pode induzir glucuronidação e oxidação pelas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, aumentando desse modo a biotransformação de alguns medicamentos metabolizados por estas vias e pode resultar numa exposição sistémica diminuída a esses medicamentos, a qual pode diminuir ou reduzir o seu efeito terapêutico.

O RCM do inibidor da protease coadministrado também inclui informação importante sobre interações medicamentosas quando ritonavir é usado como potenciador farmacocinético.

Medicamentos que afetam os níveis de ritonavir

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

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

Medicamentos que são afetados pelo uso de ritonavir

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

Interações Medicamentosas – Ritonavir com Inibidores da Protease

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Medicamento Avaliado	AUC	C _{min}
Atazanavir	300 cada 24h	100 cada 24h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ 2 vezes	↑ 11 vezes ↑ 3-7 vezes
Ritonavir aumenta os níveis séricos de atazanavir como resultado da inibição da CYP3A4. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia de 300 mg de atazanavir, uma vez ao dia, com ritonavir 100 mg, uma vez ao dia, em doentes previamente tratados. Para informação adicional, os médicos devem consultar o RCM de atazanavir.					
Darunavir	600, dose única	100 cada 12h	Darunavir	↑ 14 vezes	
Ritonavir aumenta os níveis séricos de darunavir como resultado da inibição da CYP3A. Darunavir deve ser administrado com ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Não foram estudadas doses de ritonavir superiores a 100 mg duas vezes ao dia com darunavir. Para informação adicional, consultar o RCM de darunavir.					
Fosamprenavir	700 cada 12h	100 cada 12h	Amprenavir	↑ 2,4 vezes	↑ 11 vezes
Ritonavir aumenta os níveis séricos de amprenavir (de fosamprenavir) como resultado da inibição da CYP3A4. Fosamprenavir deve ser administrado com ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia de fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia, com ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia. Não foram estudadas doses de ritonavir superiores a 100 mg, duas vezes ao dia, com fosamprenavir. Para informação adicional, os médicos devem consultar o RCM de fosamprenavir.					
Indinavir	800 cada 12h	100 cada 12h	Indinavir ² Ritonavir	↑ 178% ↑ 72%	ND ND
Ritonavir aumenta os níveis séricos de indinavir como resultado da inibição da CYP3A4. Não foram estabelecidas doses apropriadas para esta associação, com respeito a segurança e eficácia. O benefício mínimo da potenciação farmacocinética mediada por ritonavir é conseguido com doses superiores a 100 mg, duas vezes ao dia. Nos casos de coadministração de ritonavir (100 mg, duas vezes ao dia) e indinavir (800 mg, duas vezes ao dia) deve ter-se precaução, dado que o risco de nefrolíase pode estar aumentado.					
Nelfinavir	1250 cada 12h	100 cada 12h	Nelfinavir	↑ 20 a 39%	ND
Ritonavir aumenta os níveis séricos de nelfinavir como resultado da inibição da CYP3A4. Não foram estabelecidas doses apropriadas para esta associação, com respeito a eficácia e segurança. O benefício mínimo da potenciação farmacocinética mediada por ritonavir é conseguido com doses superiores a 100 mg, duas vezes ao dia.					
Tipranavir	500 cada 12h	200 cada 12h	Tipranavir Ritonavir	↑ 11 vezes ↓ 40%	↑ 29 vezes ND
Ritonavir aumenta os níveis séricos de tipranavir como resultado da inibição da CYP3A. Tipranavir deve ser administrado com doses baixas de ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Doses de ritonavir inferiores a 200 mg, duas vezes ao dia, não devem ser usadas com tipranavir porque podem alterar a eficácia da associação. Para informação adicional, os médicos devem consultar o RCM de tipranavir.					

ND: Não determinado.

1. Baseado na comparação de estudo cruzado para atazanavir 400 mg, uma vez ao dia.
2. Baseado na comparação de estudo cruzado para indinavir 800 mg, três vezes ao dia.

Interações medicamentosas – Ritonavir com medicamentos antirretrovirais além dos inibidores da protease

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Medicamento Avaliado	AUC	C _{min}
Maraviroc	100 cada 12h	100 cada 12h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir aumenta os níveis séricos de maraviroc como resultado da inibição da CYP3A. Maraviroc pode ser administrado com ritonavir para potenciar a exposição a maraviroc. Para informação adicional, consultar o RCM de maraviroc.					
Raltegravir	400 dose única	100 cada 12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
A coadministração de ritonavir e raltegravir resulta numa redução ligeira dos níveis de raltegravir.					

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Antagonista dos Recetores Alfa₁-Adrenérgicos				
Alfuzosina	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina, pelo que está contraindicada (ver secção 4.3).			
Derivados Anfetamínicos				
Anfetamina	É possível que ritonavir, administrado como medicamento antirretroviral, iniba a CYP2D6, pelo que se prevê aumento nas concentrações de anfetamina e seus derivados. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir (ver secção 4.4).			
Analgésicos				
Buprenorfina	16, cada 24h	100, cada 12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolitos glucurónidos			↔	↔
Os aumentos nos níveis plasmáticos de buprenorfina e dos seus metabolitos ativos não provocaram alterações farmacodinâmicas clinicamente relevantes numa população de doentes com tolerância aos medicamentos opióides. Por conseguinte, pode não ser necessário o ajuste da dose de buprenorfina ou de ritonavir quando ambos são coadministrados. Quando ritonavir é usado em associação com outro inibidor da protease e buprenorfina, o RCM do inibidor da protease coadministrado deve ser consultado relativamente à informação específica da dose.				
Petidina, propoxifeno	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de norpetidina e propoxifeno, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			
Fentanilo	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de fentanilo. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos (incluindo depressão respiratória) quando fentanilo é administrado concomitantemente com ritonavir.			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Metadona ¹	5, dose única	500 cada 12h	↓ 36%	↓ 38%
	Pode ser necessário aumentar a dose de metadona quando administrada concomitantemente com ritonavir administrado como antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, devido à indução de glucuronidação. Deverá ser considerado ajuste de dose com base na resposta clínica do doente ao tratamento com metadona.			
Morfina	Os níveis de morfina podem estar diminuídos devido a indução de glucuronidação por ritonavir coadministrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.			
Antianginosos				
Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A por ritonavir, prevê-se que as concentrações de ranolazina aumentem. A administração concomitante com ranolazina é contraindicada (ver secção 4.3).			
Antiarrítmicos				
Amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona e quinidina, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			
Digoxina	0,5 dose única IV	300 cada 12h, 3 dias	↑ 86%	ND
	0,4 dose única oral	200 cada 12h, 13 dias	↑ 22%	↔
	Esta interação pode dever-se à modificação do efluxo da digoxina mediado pela glicoproteína-P por ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Os níveis aumentados de digoxina observados nos doentes tratados com ritonavir podem diminuir ao longo do tempo (ver secção 4.4).			
Antiasmáticos				
Teofilina ¹	3 mg/kg cada 8h	500 cada 12h	↓ 43%	↓ 32%
	Quando coadministrada com ritonavir pode ser necessária uma dose aumentada de teofilina, devido à indução da CYP1A2.			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Antineoplásicos e inibidores de cinase				
Afatinib	20 mg, dose única	200 cada 12h/1h antes	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, dose única	200 cada 12h/ co-administrado	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, dose única	200 cada 12h/6h depois	↑ 11%	↑ 5%
As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da Proteína de Resistência do Cancro da Mama (BCRP) e à inibição aguda da P-gp por ritonavir. A extensão do aumento na AUC e C _{max} depende do momento da administração de ritonavir. Precaução ao administrar afatinib com ritonavir (consultar o RCM de afatinib). Monitorizar as RAMs relacionadas com afatinib.				
Abemaciclib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A4 por ritonavir.			
A coadministração de abemaciclib e ritonavir deve ser evitada. Se esta coadministração for considerada inevitável, consultar o RCM de abemaciclib para recomendações de ajuste de dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com abemaciclib.				
Apalutamida	A apalutamida é um indutor moderado a forte da CYP3A4 e poderá levar a uma diminuição da exposição a ritonavir e à potencial perda de resposta virológica. Além disso, as concentrações séricas podem estar aumentadas quando coadministrada com ritonavir, o que pode resultar em potenciais acontecimentos adversos graves, incluindo convulsões.			
A utilização concomitante de ritonavir com apalutamida não é recomendada.				
Ceritinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp por ritonavir. Precaução ao administrar ceritinib com ritonavir . Consultar o RCM de ceritinib para recomendações de ajuste de dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	As concentrações séricas podem aumentar quando coadministrados com ritonavir, resultando em potencial aumento na incidência de acontecimentos adversos.			
Encorafenib	As concentrações séricas podem estar aumentadas quando coadministrado com ritonavir, o que pode resultar no aumento do risco de toxicidade, incluindo do risco de acontecimentos adversos graves, tais como o prolongamento do intervalo QT. A coadministração de encorafenib e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e se ritonavir tiver de ser utilizado, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados por questões de segurança.			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C_{max} dos Medicamentos Coadministrados
Fostamatinib	A coadministração de fostamatinib com ritonavir pode aumentar a exposição ao metabolito de fostamatinib R406, resultando em acontecimentos adversos relacionados com a dose, tais como hepatotoxicidade, neutropenia, hipertensão ou diarreia. Consultar o RCM de fostamatinib para recomendações de redução da dose, se ocorrerem tais acontecimentos.			
Ibrutinib	As concentrações séricas de ibrutinib podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A por ritonavir, resultando num risco aumentado de toxicidade, incluindo risco de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibrutinib e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco e se ritonavir tiver de ser utilizado, a dose de ibrutinib deve ser reduzida para 140 mg e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto à toxicidade.			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Neratinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A4 por ritonavir. A utilização concomitante de neratinib com ritonavir não é recomendada devido ao potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.3).			
Venetoclax	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A por ritonavir, resultando em risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de titulação de dose (ver secção 4.3 e consultar o RCM de venetoclax). Nos doentes que completaram a fase de titulação de dose e que estão a receber uma dose diária estável de venetoclax, a dose de venetoclax deve ser reduzida em pelo menos 75% quando utilizada com inibidores fortes da CYP3A (consultar o RCM de venetoclax para recomendações de dose).			
Anticoagulantes				
Dabigatran etexilato Edoxabano	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da P-gp por ritonavir. A monitorização clínica e/ou a redução de dose dos anticoagulantes orais diretos (ACOD) deve ser considerada quando um ACOD transportado pela P-gp mas não metabolizado pela CYP3A4, incluindo o dabigatran etexilato e o edoxabano, é coadministrado com ritonavir.			
Rivaroxabano	10, dose única	600 cada 12h	↑ 153%	↑ 55%
	A inibição da CYP3A e P-gp causou níveis plasmáticos e efeitos farmacodinâmicos de rivaroxabano aumentados, que podem causar um risco aumentado de hemorragia. Portanto, o uso de ritonavir não é recomendado em doentes a receber tratamento com rivaroxabano.			
Vorapaxar	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A por ritonavir. A coadministração de vorapaxar com ritonavir não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de vorapaxar).			
Varfarina S-Varfarina R-Varfarina	5, dose única	400 cada 12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	A indução da CYP1A2 e CYP2C9 causou níveis diminuídos de R-varfarina, verificando-se pequeno efeito farmacocinético na S-varfarina quando coadministrada com ritonavir. Níveis diminuídos de R-varfarina podem originar redução na anticoagulação, pelo que se recomenda monitorização dos parâmetros de anticoagulação quando varfarina é coadministrada com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Anticonvulsivantes				
Carbamazepina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas de carbamazepina. Recomenda-se monitorização cuidadosa quando carbamazepina é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Divalproato, lamotrigina, fenitoína	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral induz oxidação pela CYP2C9 e glucuronidação, pelo que se prevê que diminua as concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou efeitos terapêuticos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir. Fenitoína pode diminuir os níveis séricos de ritonavir.			
Antidepressivos				
Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina	É possível que ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê que aumente as concentrações de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina ou sertralina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir (ver secção 4.4).			
Desipramina	100, dose única oral	500 cada 12h	↑ 145%	↑ 22%
	A AUC e C _{max} do metabolito 2-hidroxi diminuiram 15 e 67%, respetivamente. Recomenda-se redução na dose de desipramina quando coadministrada com ritonavir como medicamento antirretroviral.			
Trazodona	50, dose única	200 cada 12h	↑ 2,4-vezes	↑ 34%
	Verificou-se um aumento na incidência de reações adversas relacionadas com trazodona quando coadministrada com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Se trazodona for coadministrada com ritonavir, a associação deve ser usada com precaução, iniciando trazodona na dose mais baixa e monitorizando a resposta clínica e a tolerabilidade.			
Medicamentos usados para o tratamento da gota				
Colquicina	Espera-se que as concentrações de colquicina aumentem quando coadministrada com ritonavir. Foram notificadas interações medicamentosas fatais e que colocam a vida em risco em doentes tratados com colquicina e ritonavir (inibição da CYP3A4 e P-gp) em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.3 e 4.4). Consultar o RCM de colquicina.			
Anti-histamínicos				
Astemizol, terfenadina	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Fexofenadina	Ritonavir pode modificar o efluxo de fexofenadina mediado pela glicoproteína-P, quando administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, resultando em concentrações aumentadas de fexofenadina. Os níveis aumentados de fexofenadina podem diminuir ao longo do tempo, durante a indução.			
Loratadina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas de loratadina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando loratadina é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Anti-infeciosos				
Ácido fusídico	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas tanto de ácido fusídico como de ritonavir, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			
Rifabutina ¹ Metabolito 25- <i>O</i> -desacetil rifabutina	150 por dia	500 cada 12h	↑ 4-vezes ↑ 38-vezes	↑ 2,5- vezes ↑ 16- vezes
	Pode ser indicada redução na dose de rifabutina para 150 mg três vezes por semana para determinados IPs, quando coadministrada com ritonavir como potenciador farmacocinético. Consultar o RCM do inibidor da protease coadministrado para recomendações específicas. Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre o tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH.			
Rifampicina	Embora rifampicina possa induzir metabolismo de ritonavir, dados limitados indicam que quando são coadministradas doses elevadas de ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) com rifampicina, o efeito adicional indutor de rifampicina (próximo daquele do próprio ritonavir) é insignificante e pode não ter um efeito clínico relevante nos níveis de ritonavir na terapêutica com doses elevadas de ritonavir. Desconhece-se o efeito de ritonavir em rifampicina.			
Voriconazol	200 cada 12h	100 cada 12h	↓ 39%	↓ 24%
	Deve ser evitada a coadministração de voriconazol e ritonavir administrado como potenciador farmacocinético, a não ser que a avaliação do benefício/risco para o doente justifique o uso de voriconazol.			
Atovaquona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral induz glucuronidação, pelo que se prevê diminuição nas concentrações plasmáticas da atovaquona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando atovaquona é administrada concomitantemente com ritonavir.			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Bedaquilina	Não existe um estudo de interação apenas com ritonavir. Num estudo de interação de dose única de bedaquilina e dose múltipla de lopinavir/ritonavir, a AUC de bedaquilina aumentou em 22%. Este aumento é provavelmente devido a ritonavir e pode ser observado um efeito mais pronunciado durante a coadministração prolongada. Devido ao risco de acontecimentos adversos relacionados com bedaquilina, a coadministração deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com ritonavir deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.4 e consultar o RCM de bedaquilina).			
Claritromicina Metabolito 14-OH claritromicina	500 cada 12h	200 cada 8h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
Delamanid	Devido à ampla janela terapêutica de claritromicina não deve ser necessária redução na dose em doentes com função renal normal. Doses de claritromicina superiores a 1 g por dia não deverão ser coadministradas com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Nos doentes com compromisso renal deverá ser considerada redução na dose de claritromicina: nos doentes com uma depuração da creatinina de 30 a 60 ml/min a dose deve ser reduzida 50%, nos doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/min a dose deve ser reduzida 75%.			
Eritromicina, itraconazol	Não existe um estudo de interação apenas com ritonavir. Num estudo de interação medicamentosa em voluntários saudáveis com delamanid 100 mg duas vezes ao dia e lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia durante 14 dias, a exposição ao metabolito de delamanid DM-6705 estava 30% aumentada. Devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc associado a DM-6705, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com ritonavir, recomenda-se monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.4 e consultar o RCM de delamanid).			
Cetoconazol	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de eritromicina e itraconazol. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando eritromicina ou itraconazol são administrados concomitantemente com ritonavir.			
	200 por dia	500 cada 12h	↑ 3,4-vezes	↑ 55%
	Ritonavir inibe o metabolismo de cetoconazol mediado pela CYP3A. Devido a uma incidência aumentada de reações adversas hepáticas e gastrointestinais, deverá ser considerada uma redução na dose de cetoconazol quando coadministrado com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.			
Sulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160, dose única	500 cada 12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Não deverá ser necessária alteração na dose de sulfametoxazol/trimetoprim durante o tratamento concomitante com ritonavir.			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Antipsicóticos/Neurolépticos				
Clozapina, pimozida	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de clozapina ou pimozida, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			
Haloperidol, risperidona, tioridazina	É possível que ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê aumento nas concentrações de haloperidol, risperidona e tioridazina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir.			
Lurasidona	Devido à inibição da CYP3A por ritonavir, prevê-se que as concentrações de lurasidona aumentem. A administração concomitante com lurasidona é contraindicada (ver secção 4.3).			
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A por ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem. A administração concomitante de ritonavir e quetiapina é contraindicada, pois pode aumentar a toxicidade relacionada com quetiapina (ver secção 4.3).			
Agonistas β2 (longa ação)				
Salmeterol	Ritonavir inibe a CYP3A4 pelo que se prevê um aumento pronunciado nas concentrações plasmáticas de salmeterol. Por conseguinte, não se recomenda o seu uso concomitante.			
Antagonistas dos Canais de Cálcio				
Amlodipina, diltiazem, nifedipina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas dos antagonistas dos canais de cálcio. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.			
Antagonistas dos recetores da endotelina				
Bosentano	A coadministração de bosentano e ritonavir pode aumentar as concentrações máximas de bosentano no estado estacionário (C _{max}) e área sob a curva (AUC).			
Riociguat	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp por ritonavir. A coadministração de riociguat com ritonavir não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de riociguat).			
Derivados da Cravagem do Centeio				
Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas dos derivados da cravagem do centeio, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Modificadores da motilidade GI				
Cisaprida	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			
Antivirais de ação direta contra o VHC				
Glecaprevir/pibrentasvir	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da glicoproteína-P, BCRP e OATP1B por ritonavir. A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e ritonavir não é recomendada devido ao risco aumentado de elevações na ALT associado a um aumento na exposição a glecaprevir.			
Inibidores da Protease do VHC				
Simeprevir	200 qd	100 q12h	↑ 7,2-vezes	↑ 4,7-vezes
	Devido à inibição da CYP3A4, ritonavir aumenta as concentrações plasmáticas de simeprevir. Não se recomenda a coadministração de ritonavir com simeprevir.			
Inibidores da HMG Co-A Reductase				
Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina	Os inibidores da HMG-CoA reductase que são altamente dependentes do metabolismo pela CYP3A, tais como lovastatina e sinvastatina, podem ter as suas concentrações plasmáticas substancialmente aumentadas quando coadministrados com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Dado que as concentrações aumentadas de lovastatina e sinvastatina podem causar miopatias, incluindo rabdomiólise, a associação destes medicamentos com ritonavir é contraindicada (ver secção 4.3). Atorvastatina é menos dependente do metabolismo pela CYP3A. Embora a eliminação de rosuvastatina não seja dependente da CYP3A, foi descrito um aumento na exposição a rosuvastatina com a administração concomitante de ritonavir. O mecanismo desta interação não é claro, mas pode ser o resultado de inibição do transportador. Quando usadas com ritonavir como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral, devem administrar-se as doses mais baixas possíveis de atorvastatina ou rosuvastatina. O metabolismo de pravastatina e fluvastatina não depende da CYP3A e não se esperam interações com ritonavir. Se for recomendado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina.			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Contracetivos hormonais				
Etinilestradiol	50 µg dose única	500 cada 12h	↓ 40%	↓ 32%
Devido a reduções nas concentrações de etinilestradiol, deve ser considerado o uso de métodos contracetivos de barreira ou não hormonais com o uso concomitante com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. É possível que ritonavir altere o perfil de hemorragia uterina e reduza a eficácia dos contracetivos contendo estradiol (ver secção 4.4).				
Imunossuppressores				
Ciclosporina, tacrolímus, everolímus	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas de ciclosporina, tacrolímus ou everolímus. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.			
Agentes modificadores dos lípidos				
Lomitapida	Os inibidores da CYP3A4 aumentam a exposição a lomitapida, com inibidores fortes a aumentarem a exposição aproximadamente 27 vezes. Devido à inibição da CYP3A por ritonavir, é expectável que as concentrações de lomitapida aumentem. A utilização concomitante de ritonavir com lomitapida é contraindicada (consultar o RCM de lomitapida) (ver secção 4.3).			
Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)				
Avanafil	50, dose única	600 cada 12h	↑ 13-vezes	↑ 2,4-vezes
O uso concomitante de avanafil com ritonavir é contraindicado (ver secção 4.3).				
Sildenafil	100, dose única	500 cada 12h	↑ 11-vezes	↑ 4-vezes
O uso concomitante de sildenafil para o tratamento da disfunção erétil com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético deve ser efetuado com precaução e em nenhuma circunstância deverão as doses de sildenafil exceder 25 mg em 48 horas (ver secção 4.4). O uso concomitante de sildenafil com ritonavir está contraindicado nos doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).				
Tadalafil	20, dose única	200 cada 12h	↑ 124%	↔
O uso concomitante de tadalafil para o tratamento da disfunção erétil com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético deve ser feito com precaução, com doses reduzidas, não superiores a 10 mg de tadalafil cada 72 horas, com maior monitorização das reações adversas (ver secção 4.4).				
Quando tadalafil é usado concomitantemente com ritonavir em doentes com hipertensão arterial pulmonar, consultar o RCM de tadalafil.				
Vardenafil	5, dose única	600 cada 12h	↑ 49-vezes	↑ 13-vezes
O uso concomitante de vardenafil com ritonavir é contraindicado (ver secção 4.3).				

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Sedativos/hipnóticos				
Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e parentérica	<p>É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3). Midazolam é extensamente metabolizado pela CYP3A4. A coadministração com ritonavir pode causar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Não se realizou nenhum estudo de interação medicamentosa para a coadministração de ritonavir com benzodiazepinas. Com base em informação referente a outros inibidores da CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas de midazolam aumentem significativamente quando midazolam é administrado por via oral. Por conseguinte, ritonavir não deve ser coadministrado com midazolam administrado por via oral (ver secção 4.3), sendo que se deve ter precaução ao coadministrar ritonavir com midazolam administrado por via parentérica. A informação relativa ao uso concomitante de midazolam administrado por via parentérica com outros inibidores da protease sugere um possível aumento de 3-4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam. Se ritonavir for coadministrado com midazolam administrado por via parentérica, a administração deverá ser feita numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou em local semelhante, de modo a garantir uma monitorização clínica rigorosa e gestão médica adequada em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.</p>			
Triazolam	0,125 dose única	200, 4 doses	↑ >20 vezes	↑ 87%
	<p>É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de triazolam, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).</p>			
Petidina	50 dose única oral	500 cada 12h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolito norpetidina			↑ 47%	↑ 87%
	<p>É contraindicado o uso de petidina com ritonavir devido a concentrações aumentadas do metabolito, norpetidina, que possui atividade analgésica e estimuladora do SNC. Concentrações elevadas de norpetidina podem aumentar o risco de efeitos no SNC (por ex., convulsões), ver secção 4.3.</p>			
Alprazolam	1, dose única	200 cada 12h, 2 dias 500 cada 12h, 10 dias	↑ 2,5 vezes ↓ 12%	↔ ↓ 16%
	<p>O metabolismo de alprazolam foi inibido após a introdução de ritonavir. Após o uso de ritonavir durante 10 dias, não se observou qualquer efeito inibitório de ritonavir. Deve ter-se precaução durante os primeiros dias quando alprazolam é coadministrado com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, antes de ter ocorrido indução do metabolismo de alprazolam.</p>			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Buspirona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de buspirona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando buspirona é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Sedativos				
Zolpidem	5	200, 4 doses	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem e ritonavir podem ser coadministrados com monitorização cuidadosa de efeitos sedativos excessivos.				
Antitabágicos				
Bupropiona	150	100 cada 12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 cada 12h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropiona é essencialmente metabolizada pela CYP2B6. Espera-se que a administração concomitante de bupropiona com doses repetidas de ritonavir diminua os níveis de bupropiona. Considera-se que estes efeitos representam indução no metabolismo de bupropiona. No entanto, dado que ritonavir mostrou também inibir a CYP2B6 <i>in vitro</i> , a dose recomendada de bupropiona não deve ser excedida. Contrariamente à administração prolongada de ritonavir, não se observou interação significativa com bupropiona após a administração a curto prazo de doses baixas de ritonavir (200 mg duas vezes ao dia durante 2 dias) sugerindo que as reduções nas concentrações de bupropiona possam ocorrer vários dias após o início da administração concomitante com ritonavir.				
Esteroides				
Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, por via inalatória, injetável ou nasal	Em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona administrado por via inalatória ou nasal foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal (os níveis plasmáticos de cortisol estavam diminuídos 86% no estudo referido acima); efeitos semelhantes podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados pela CYP3A, como por exemplo budesonida e triamcinolona. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético a não ser que o potencial benefício supere o risco de efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deverá ser considerada uma redução na dose do glucocorticoide com monitorização cuidadosa dos efeitos sistémicos e locais ou a substituição por um glucocorticoide que não seja substrato da CYP3A4 (por ex. beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, pode ser necessária redução progressiva da dose por um período de tempo mais longo.			
Dexametasona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de dexametasona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando dexametasona é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Prednisolona	20	200 cada 12h	↑ 28%	↑ 9%

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados				
Medicamentos Coadministrados	Dose de Medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
	Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando prednisolona é administrada concomitantemente com ritonavir. A AUC do metabolito de prednisolona aumentou 37 e 28%, respetivamente, após 4 e 14 dias com ritonavir.			
Terapêutica de substituição da hormona da tiroide				
Levotiroxina	Foram notificados casos pós-comercialização que indicam uma potencial interação entre medicamentos que contêm ritonavir e levotiroxina. A hormona estimuladora da tiroide (TSH) deve ser monitorizada nos doentes tratados com levotiroxina pelo menos durante o primeiro mês após o início e/ou interrupção do tratamento com ritonavir.			
	ND: Não determinado			
	1. Baseado numa comparação de grupos paralelos 2. Sulfametoxazol foi coadministrado com trimetoprim.			

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

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

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

Inibidores da bomba de protões e antagonistas dos recetores H₂

Os inibidores da bomba de protões e antagonistas dos recetores H₂ (por ex. omeprazol ou ranitidina) podem diminuir as concentrações dos inibidores da protease coadministrados. Para informação específica relativa ao impacto da administração concomitante de fármacos redutores de acidez, consultar o RCM do inibidor da protease coadministrado. Com base nos estudos de interação com inibidores da protease potenciados com ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), a administração concomitante de omeprazol ou ranitidina não modifica significativamente a eficácia de ritonavir como potenciador farmacocinético, apesar de uma ligeira alteração na exposição (cerca de 6 – 18%).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Um número elevado (6100 nados-vivos) de mulheres grávidas foi exposto a ritonavir durante a gravidez; destes, 2800 nados-vivos foram expostos durante o primeiro trimestre de gravidez. Estes dados referem-se largamente a exposições nas quais ritonavir foi usado com terapêutica concomitante, não nas doses terapêuticas de ritonavir mas em doses mais baixas como um potenciador farmacocinético de outros IPs. Estes dados não mostram qualquer aumento na taxa de malformações relativamente às taxas observadas nos sistemas de vigilância de malformações na população geral. Os dados em animais demonstraram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3). Norvir pode ser utilizado durante a gravidez se clinicamente necessário.

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Tabela de reações adversas

Foram descritas as seguintes reações adversas de intensidade moderada a grave, com possível ou provável relação com ritonavir. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

Reações adversas em estudos clínicos e pós-comercialização, em doentes adultos		
Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Leucócitos diminuídos, hemoglobina diminuída, neutrófilos diminuídos, eosinófilos aumentados, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Neutrófilos aumentados

Reações adversas em estudos clínicos e pós-comercialização, em doentes adultos		
Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade, incluindo urticária e edema da face
	Raros	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, gota, edema e edema periférico, desidratação (geralmente associada a sintomas gastrointestinais)
	Pouco frequentes	Diabetes mellitus
	Raros	Hiperglicemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Disgeusia, parestesia oral e periférica, cefaleias, tonturas, neuropatia periférica
	Frequentes	Insónias, ansiedade, confusão, perturbações da atenção, síncope, convulsões
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva
Cardiopatias	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, hipotensão incluindo hipotensão ortostática, extremidades frias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Faringite, dor orofaríngea, tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal (quadrantes superiores e inferiores), náuseas, diarreia (incluindo grave com desequilíbrio eletrolítico), vômitos, dispepsia
	Frequentes	Anorexia, flatulência, úlceras da boca, hemorragia gastrointestinal, doença de refluxo gastroesofágico, pancreatite
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatite (incluindo AST, ALT e GGT aumentadas), bilirrubina sérica aumentada (incluindo icterícia)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Prurido, erupção (incluindo eritematosa e maculopapular)
	Frequentes	Acne
	Raros	Síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia e dor lombar
	Frequentes	Miosite, rabdomiólise, mialgia, miopatia/CPK aumentada
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Micção aumentada, insuficiência renal (por ex. oligúria, creatinina elevada)

Reações adversas em estudos clínicos e pós-comercialização, em doentes adultos		
Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
	Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda
	Desconhecido	Nefrolitíase
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga incluindo astenia, rubor, sensação de calor
	Frequentes	Febre, perda de peso
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Amilase aumentada, tiroxina total e livre diminuída
	Pouco frequentes	Glucose aumentada, magnésio aumentado, fosfatase alcalina aumentada

Descrição de reações adversas selecionadas

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

Parâmetros metabólicos

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

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

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

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

População pediátrica

O perfil de segurança de Norvir em crianças com 2 anos de idade ou mais é semelhante ao observado nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A experiência em humanos de sobredosagem aguda com ritonavir é limitada. Um doente nos ensaios clínicos recebeu 1500 mg/dia de ritonavir durante dois dias e referiu parestesias que desapareceram depois da redução da dose. Foi descrito um caso de insuficiência renal com eosinofilia.

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

Gestão

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

A potenciação farmacocinética de ritonavir baseia-se na atividade de ritonavir como potente inibidor do metabolismo mediado pela CYP3A. O grau de potenciação está relacionado com a via metabólica do inibidor da protease coadministrado e do impacto do inibidor da protease coadministrado no metabolismo de ritonavir. A inibição máxima do metabolismo do inibidor da protease coadministrado é alcançada mais frequentemente com doses de ritonavir de 100 mg a 200 mg por dia, e depende do inibidor da protease coadministrado.

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

Para informação adicional sobre o efeito de ritonavir no metabolismo do inibidor da protease coadministrado, ver secção 4.5 e consultar o RCM dos inibidores da protease específicos coadministrados.

Efeitos no eletrocardiograma

O intervalo QTcF foi avaliado num estudo cruzado, aleatorizado, controlado com placebo e substância ativa (400 mg de moxifloxacina, uma vez ao dia) em 45 adultos saudáveis, nos quais foram efetuadas 10 medições durante 12 horas no Dia 3. A diferença média máxima (limite superior do intervalo de confiança de 95%) no QTcF do placebo foi de 5,5 (7,6) para a dosagem de ritonavir de 400 mg duas vezes ao dia. A exposição a ritonavir no Dia 3 foi aproximadamente 1,5 vezes superior à observada com 600 mg, duas vezes ao dia, no estado estacionário. Nenhum indivíduo apresentou um aumento no intervalo QTcF ≥ 60 milésimos de segundo (ms) comparativamente aos valores iniciais ou um intervalo QTcF que excedesse o limite potencialmente relevante do ponto de vista clínico de 500 milésimos de segundo (ms).

No mesmo estudo, ao Dia 3, também se observou um prolongamento modesto do intervalo PR nos indivíduos tratados com ritonavir. As alterações médias relativamente aos valores iniciais no intervalo PR foram de 11,0 a 24,0 milésimos de segundo (ms) no intervalo de 12 horas após a administração. O

intervalo PR máximo observado foi de 252 milésimos de segundo (ms) e não se observaram bloqueios cardíacos de segundo ou de terceiro grau (ver secção 4.4).

Resistência

Foram selecionados *in vitro* isolados de VIH-1 resistentes a ritonavir, obtidos de doentes tratados com doses terapêuticas de ritonavir.

A redução na atividade antirretroviral de ritonavir está essencialmente associada às mutações V82A/F/T/S e I84V da protease. A acumulação de outras mutações no gene da protease (incluindo nas posições 20, 33, 36, 46, 54, 71 e 90) pode também contribuir para resistência a ritonavir. Em geral, porque as mutações associadas à resistência a ritonavir se acumulam, a sensibilidade para selecionar outros IP pode diminuir devido a resistência cruzada. Para informação específica relativa às mutações da protease associadas a redução na resposta a estes medicamentos devem ser consultados os RCM de outros inibidores da protease ou as atualizações oficiais contínuas.

Resultados clínicos farmacodinâmicos

Ritonavir foi inicialmente desenvolvido e autorizado com uma dose diária máxima de 1200 mg como medicamento antirretroviral isolado. As atuais orientações terapêuticas recomendam a utilização de ritonavir como potenciador farmacocinético de outros inibidores da protease em doses diárias mais baixas, sendo mais frequentemente utilizado em doses de 100 a 200 mg/dia. Os RCM dos inibidores da protease coadministrados descrevem o desenvolvimento clínico da utilização de ritonavir como potenciador farmacocinético.

População pediátrica

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

Num estudo completado em 2003, 50 crianças com infeção pelo VIH-1, com idades compreendidas entre 4 semanas e 2 anos e não tratadas previamente com inibidor da protease e lamivudina, receberam ritonavir 350 ou 450 mg/m² a cada 12 horas, coadministrado com zidovudina 160 mg/m² a cada 8 horas e lamivudina 4 mg/kg a cada 12 horas. Nas análises de intenção de tratamento, 72% e 36% dos doentes atingiram redução no ARN VIH-1 plasmático ≤ 400 cópias/ml às Semanas 16 e 104, respetivamente. A resposta foi semelhante em ambos os regimes de tratamento e grupos etários.

Num estudo completado em 2000, 76 crianças com infeção pelo VIH-1, com idades compreendidas entre 6 meses e 12 anos e não tratadas previamente com inibidor da protease e lamivudina e/ou estavudina, receberam ritonavir 350 ou 450 mg/m² a cada 12 horas, coadministrado com lamivudina e estavudina. Nas análises de intenção de tratamento, 5% e 57% dos doentes nos grupos que receberam as doses de 350 e 450 mg/m², respetivamente, atingiram redução no ARN VIH-1 plasmático ≤ 400 cópias/ml, à Semana 48.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

permaneceu constante em aproximadamente 4 horas com doses crescentes. A depuração renal foi em média inferior a 0,1 l/h e foi relativamente constante nos intervalos de dose.

Os parâmetros farmacocinéticos observados com vários esquemas posológicos de ritonavir isolado são apresentados no quadro abaixo.

Regime de Administração de Ritonavir				
	100 mg 1xdia	100 mg 2xdia ¹	200 mg 1xdia	200 mg 2xdia
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C _{vale} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC _{12 ou 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

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

A interação farmacocinética entre ritonavir e indinavir foi avaliada em 5 grupos de voluntários adultos saudáveis num estudo aleatorizado, de doses múltiplas e aberto. No estado estacionário, ritonavir aumentou as concentrações plasmáticas de indinavir, com a área sob a curva (AUC) a aumentar até 475% e a concentração máxima (C_{max}) a aumentar até 110%.

Num estudo destinado a avaliar a interação farmacocinética entre ritonavir e saquinavir em voluntários saudáveis, em 6 grupos de um estudo cruzado de dose única, a coadministração de ritonavir e saquinavir resultou num aumento superior a 50 vezes na AUC e num aumento de 22 vezes da C_{max} de saquinavir.

Efeitos dos alimentos na absorção oral

A administração de uma dose única de 100 mg de ritonavir pó para suspensão oral com uma refeição com teor de gordura moderado (617 kcal, 29% de calorías provenientes de gordura) foi associada a uma diminuição média de 23 e 39% nos valores de AUC_{inf} e C_{max} de ritonavir, respetivamente, comparativamente com a ingestão em jejum. A administração de ritonavir com uma refeição com elevado teor de gordura (917 kcal, 60% de calorías provenientes de gordura) foi associada a uma diminuição média de 32 e 49% nos valores de AUC_{inf} e C_{max} de ritonavir, respetivamente, comparativamente com a ingestão em jejum.

Distribuição

O volume de distribuição aparente (V_{B/F}) de ritonavir é de aproximadamente 20 - 40 l após uma dose única de 600 mg. A ligação de ritonavir às proteínas no plasma humano é de aproximadamente 98 - 99% e é constante no intervalo de concentrações de 1,0 – 100 µg/ml. Ritonavir liga-se quer à alfa-1-glicoproteína ácida humana (AGP) quer à albumina do soro humano (ASH) com afinidades comparáveis.

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

Biotransformação

Verificou-se que ritonavir é largamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450 hepático, principalmente pela família da isozima CYP3A e, a um nível inferior, pela isoforma CYP2D6. Os estudos em animais, bem como as experiências *in vitro* com microsomas hepáticos humanos, indicaram que ritonavir sofreu um metabolismo essencialmente oxidativo. Foram identificados quatro metabolitos de ritonavir no ser humano. O metabolito de oxidação isopropiltiazol (M-2) é o principal

metabolito e possui uma atividade antiviral semelhante à do medicamento original. Contudo, a AUC do metabolito M-2 foi aproximadamente 3% da AUC do medicamento original.

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

Eliminação

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

Populações especiais

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

Doentes com compromisso da função hepática

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

Doentes com compromisso da função renal

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

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos de ritonavir, em fase de equilíbrio, foram avaliados em crianças com mais de 2 anos infetadas pelo VIH que foram tratadas com doses desde 250 mg/m², duas vezes ao dia, até 400 mg/m², duas vezes ao dia. As concentrações de ritonavir obtidas após 350 a 400 mg/m², duas vezes ao dia, em crianças, foram comparáveis às obtidas nos adultos tratados com 600 mg (aproximadamente 330 mg/m²), duas vezes ao dia. Nos vários grupos posológicos, a depuração oral de ritonavir (CL/F/m²) foi aproximadamente 1,5 a 1,7 vezes mais rápida nas crianças com mais de 2 anos de idade do que nos adultos.

Os parâmetros farmacocinéticos de ritonavir, em fase de equilíbrio, foram avaliados em crianças infetadas pelo VIH, com menos de 2 anos de idade, que receberam doses de 350 a 450 mg/m², duas vezes ao dia. Neste estudo, as concentrações de ritonavir foram muito variáveis e até certo ponto inferiores às obtidas em adultos tratados com 600 mg (aproximadamente 330 mg/m²) duas vezes ao dia. Nesses grupos posológicos, a depuração oral de ritonavir (CL/F/m²) diminuiu com a idade, com valores médios de 9,0 l/h/m² em crianças com idade inferior a 3 meses, 7,8 l/h/m² em crianças entre 3 e 6 meses de idade e 4,4 l/h/m² em crianças entre 6 e 24 meses de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade de dose repetida em animais identificaram como órgãos alvo importantes o fígado, retina, glândula tiroide e rim. As alterações hepáticas envolveram elementos hepatocelulares, biliares e elementos fagocitários e foram acompanhadas de aumentos das enzimas hepáticas.

Observou-se uma hipertrofia do epitélio pigmentar da retina (RPE) e degenerescência da retina em todos os estudos com roedores, conduzidos com ritonavir, não tendo sido no entanto observadas em cães. Os sinais ultra estruturais sugerem que estas alterações na retina podem ser secundárias a fosfolipidose. Contudo, os ensaios clínicos não revelaram qualquer evidência de alterações oculares induzidas pelo medicamento nos seres humanos. Todas as alterações na tiroide foram reversíveis logo após a interrupção de ritonavir. A investigação clínica no ser humano não revelou qualquer alteração clinicamente relevante nos testes da função tiroideia. As alterações renais incluindo degenerescência tubular, inflamação crónica e proteinúria foram observadas em ratos e parecem ser atribuíveis a doença espontânea específica da espécie. Além disso, não foram observadas quaisquer anomalias renais clinicamente relevantes em ensaios clínicos.

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Copovidona
Laurato de sorbitano
Sílica coloidal anidra

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.
Após mistura com alimentos ou líquidos, tal como descrito na secção 4.2: consumir no prazo de 2 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas de folha de polietileno/alumínio/tereftalato de polietileno. Embalagem com 30 saquetas, contendo um copo de mistura e duas seringas doseadoras calibradas, para uso oral, de 10 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Aconselhar o doente ou o seu cuidador a consultar o Folheto Informativo, secção 3, para detalhes sobre a preparação e administração de Norvir pó para suspensão oral.

Administração com alimentos

- Todo o conteúdo de cada saqueta deve ser deitado sobre uma pequena quantidade de alimentos moles (por exemplo puré de maçã ou pudim de baunilha). Toda a mistura de alimentos moles deve ser administrada no prazo de 2 horas.

Administração com líquidos

Todo o conteúdo de cada saqueta deve ser misturado em 9,4 ml de líquido (água, leite com chocolate, ou fórmula para lactentes) resultando numa concentração final de 10 mg por ml. O doente/cuidador deve ser instruído a seguir as instruções abaixo:

- A seringa doseadora para uso oral e o copo de mistura devem ser lavados com água morna e detergente e, em seguida, enxaguados e deixados a secar ao ar antes de serem utilizados pela primeira vez.
- Verter 9,4 ml de líquido através da seringa doseadora para uso oral fornecida, retirar as bolhas e transferir o líquido para o copo de mistura. Todas as medições devem ser feitas em ml utilizando a seringa.
- Deitar todo o conteúdo de 1 saqueta (100 mg) para dentro do copo de mistura.
- Fechar a tampa e agitar bem durante pelo menos 90 segundos até todas as partículas terem dissolvido.
- Deixar o líquido repousar durante 10 minutos para que a maioria das bolhas desapareça.
- Utilizar a seringa doseadora para uso oral fornecida para medir e administrar o volume prescrito em ml (ver secção 4.2). Certifique-se que remove as bolhas antes da administração da dose.
- Uma vez que o pó esteja misturado, a suspensão preparada deve ser utilizada no prazo de 2 horas.
- Rejeitar qualquer mistura remanescente no copo de mistura.
- A seringa doseadora para uso oral e o copo de mistura devem ser lavados com água morna e detergente imediatamente após utilização.
- Se a seringa se partir ou se a sua utilização for difícil, rejeitar a seringa e utilizar a nova seringa.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/96/016/009

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

Data da primeira autorização: 26 de agosto de 1996
Data da última renovação: 26 de agosto de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Norvir 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de ritonavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Branco, oval, gravado com “NK” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ritonavir está indicado como potenciador farmacocinético de inibidores da protease coadministrados como parte da terapêutica antirretroviral combinada no tratamento de doentes infetados com vírus da imunodeficiência humana-1 (VIH-1) (adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos) (ver secções 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Ritonavir comprimidos revestidos por película é administrado por via oral e deve ser ingerido com alimentos (ver secção 5.2).

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

Posologia

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

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

Adultos

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

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

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

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

Darunavir 600 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia em doentes previamente tratados com terapêutica antirretroviral (ART). Darunavir 800 mg uma vez ao dia com ritonavir 100 mg uma vez ao dia podem ser usados em alguns doentes previamente tratados

com ART. Consultar o RCM de darunavir para informação adicional sobre a administração uma vez ao dia em doentes previamente tratados com ART.

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

Crianças e adolescentes

Ritonavir é recomendado para crianças com 2 anos de idade ou mais. Para recomendações posológicas adicionais, consultar o RCM dos outros inibidores da protease aprovados para coadministração com ritonavir.

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

Dado que ritonavir é sobretudo metabolizado pelo fígado, pode ser utilizado com precaução como potenciador farmacocinético em doentes com insuficiência renal, dependendo do inibidor da protease específico com o qual for coadministrado. No entanto, visto que a depuração renal de ritonavir é negligível, não se prevê diminuição na depuração total de ritonavir nos doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Norvir em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

4.3 Contraindicações

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

Ritonavir não deve ser administrado em doentes com doença hepática descompensada.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que ritonavir é um potente inibidor das biotransformações mediadas pela CYP3A e CYP2D6. O efeito modulador enzimático de ritonavir pode ser dose dependente (ver secção 5.1). Os seguintes medicamentos são contraindicados quando usados com ritonavir e, salvo aviso em contrário, a contraindicação baseia-se no potencial de ritonavir inibir o metabolismo do medicamento coadministrado, resultando em exposição aumentada ao medicamento coadministrado e risco de efeitos adversos clinicamente relevantes:

Classe de Medicamento	Medicamentos na Classe	Fundamentação
Níveis aumentados ou diminuídos do medicamento concomitante		

Antagonista dos Recetores Alfa ₁ -Adrenérgicos	Alfuzosina	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina que podem causar hipotensão grave (ver secção 4.5).
Analgésicos	Petidina, propoxifeno	Concentrações plasmáticas aumentadas de norpetidina e propoxifeno. Por conseguinte, aumentando o risco de depressão respiratória grave ou anomalias hematológicas ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
Antianginosos	Ranolazina	Concentrações plasmáticas aumentadas de ranolazina que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
Antineoplásicos	Neratinib	Concentrações plasmáticas aumentadas de neratinib que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.5).
	Venetoclax	Concentrações plasmáticas aumentadas de venetoclax. Risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de titulação de dose (ver secção 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina	Concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
Antibióticos	Ácido fusídico	Concentrações plasmáticas aumentadas de ácido fusídico e de ritonavir.
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por estes medicamentos.
Medicamentos antigota	Colquicina	Potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.4 e 4.5).
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidona	Concentrações plasmáticas aumentadas de lurasidona que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
	Clozapina, pimizida	Concentrações plasmáticas aumentadas de clozapina e pimizida. Por conseguinte, aumentando o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
	Quetiapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina que podem causar coma. A administração concomitante com quetiapina é contraindicada (ver secção 4.5).
Derivados da Cravagem do Centeio	Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados da cravagem do centeio causando toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmos e isquemia.
Modificadores da Motilidade GI	Cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por este medicamento.

Agentes modificadores dos lípidos		
Inibidores da HMG Co-A Reductase	Lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina; por conseguinte, aumentando o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).
Inibidor da proteína microssomal de transferência de triglicéridos (MTP)	Lomitapida	Concentrações plasmáticas aumentadas de lomitapida (ver secção 4.5).
Inibidores da PDE5	Avanafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de avanafil (ver secções 4.4 e 4.5).
	Sildenafil	Contraindicado quando usado apenas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Concentrações plasmáticas aumentadas de sildenafil. Por conseguinte, aumentando o potencial para acontecimentos adversos associados a sildenafil (que incluem hipotensão e síncope). Ver secções 4.4 e 4.5 para administração concomitante de sildenafil em doentes com disfunção erétil.
	Vardenafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de vardenafil (ver secções 4.4 e 4.5).
Sedativos/hipnóticos	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e triazolam	Concentrações plasmáticas aumentadas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e triazolam. Por conseguinte, aumentando o risco de sedação extrema e depressão respiratória causadas por estes medicamentos. (Para precauções sobre a administração parentérica de midazolam, ver secção 4.5).
Nível diminuído do medicamento ritonavir		
Preparações de Plantas Medicinais	Hipericão	Preparações de plantas medicinais contendo Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) devido ao risco de concentrações plasmáticas diminuídas e de efeitos clínicos diminuídos de ritonavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Ritonavir é usado como potenciador farmacocinético com outros inibidores da protease. Deverá ter-se em consideração toda a informação acerca das advertências e precauções relevantes para esse inibidor da protease específico, pelo que tem de ser consultado o RCM desse inibidor da protease.

Ritonavir não é uma cura para a infeção pelo VIH-1 ou SIDA. Os doentes tratados com ritonavir ou com qualquer outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH-1. Assim, os doentes devem permanecer sob rigoroso acompanhamento clínico por médicos experientes no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Doentes com condições coexistentes

Doentes com diarreia crónica ou malabsorção

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

Hemofilia

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

Peso e parâmetros metabólicos

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

Pancreatite

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

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica

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

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

Doença hepática

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

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam uma frequência aumentada de anomalias na função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica habitual. Se existir evidência de

agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou suspensão do tratamento.

Doença renal

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

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

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Prolongamento do intervalo PR

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

Interações com outros medicamentos

Inibidores da protease do VIH coadministrados com ritonavir

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

Para uma descrição dos mecanismos e potenciais mecanismos que contribuem para o perfil de interação dos inibidores da protease, ver secção 4.5. Por favor, rever também o RCM para o inibidor da protease potenciado específico.

Tipranavir

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

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

Fosamprenavir

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

Atazanavir

A coadministração de atazanavir com ritonavir em doses superiores a 100 mg, uma vez ao dia, não foi avaliada clinicamente. A utilização de doses mais elevadas de ritonavir pode alterar o perfil de segurança de atazanavir (efeitos cardíacos, hiperbilirrubinemia), pelo que não é recomendado. Apenas quando atazanavir e ritonavir são coadministrados com efavirenz, pode ser considerado um aumento

na dose de ritonavir para 200 mg, uma vez ao dia. Neste caso, recomenda-se monitorização clínica rigorosa. Para mais informação consultar o RCM de atazanavir.

Outros medicamentos não antirretrovirais coadministrados com ritonavir

As seguintes advertências e precauções deverão ser consideradas se ritonavir for administrado como medicamento antirretroviral. Quando ritonavir é administrado como potenciador farmacocinético, nas doses de 100 mg e 200 mg, não se pode assumir que também se aplicarão as advertências e precauções seguintes. Quando ritonavir é administrado como potenciador farmacocinético, devem considerar-se as informações completas de advertências e precauções desse inibidor da protease específico, pelo que tem de ser consultada a secção 4.4 do RCM desse inibidor da protease para determinar se a informação abaixo é aplicável.

Inibidores da PDE5

Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil para o tratamento da disfunção erétil em doentes tratados com ritonavir. É esperado que a coadministração de ritonavir com estes medicamentos aumente substancialmente as suas concentrações e pode resultar em reações adversas associadas, como por exemplo hipotensão e ereção prolongada (ver secção 4.5). O uso concomitante de avanafil ou vardenafil com ritonavir é contraindicado (ver secção 4.3). O uso concomitante de sildenafil com ritonavir está contraindicado nos doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

Inibidores da HMG-CoA redutase

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

Colquicina

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

Digoxina

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

Nos doentes que já estejam a tomar digoxina quando é iniciado o tratamento com ritonavir, a dose de digoxina deve ser reduzida para metade da dose normal do doente e este deve ser vigiado mais cuidadosamente do que o habitual, durante várias semanas, após iniciada a coadministração de ritonavir e digoxina.

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

Etinilestradiol

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

Glucocorticoides

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

Trazodona

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

Rivaroxabano

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

Riociguat

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

Vorapaxar

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

Bedaquilina

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

Delamanid

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

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

O RCM do inibidor da protease coadministrado também inclui informação importante sobre interações medicamentosas quando ritonavir é usado como potenciador farmacocinético.

Medicamentos que afetam os níveis de ritonavir

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

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

Medicamentos que são afetados pelo uso de ritonavir

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

Interações Medicamentosas – Ritonavir com Inibidores da Protease

Medicamento Coadministra do	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Medicamento Avaliado	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 cada 24h	100 cada 24h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ 2 vezes	↑ 11 vezes ↑ 3-7 vezes
Ritonavir aumenta os níveis séricos de atazanavir como resultado da inibição da CYP3A4. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia de 300 mg de atazanavir, uma vez ao dia, com ritonavir 100 mg, uma vez ao dia, em doentes previamente tratados. Para informação adicional, os médicos devem consultar o RCM de atazanavir.					
Darunavir	600, dose única	100 cada 12h	Darunavir	↑ 14 vezes	
Ritonavir aumenta os níveis séricos de darunavir como resultado da inibição da CYP3A. Darunavir deve ser administrado com ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Não foram estudadas doses de ritonavir superiores a 100 mg duas vezes ao dia com darunavir. Para informação adicional, consultar o RCM de darunavir.					
Fosamprenavir	700 cada 12h	100 cada 12h	Amprenavir	↑ 2,4 vezes	↑ 11 vezes
Ritonavir aumenta os níveis séricos de amprenavir (de fosamprenavir) como resultado da inibição da CYP3A4. Fosamprenavir deve ser administrado com ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia de fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia, com ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia. Não foram estudadas doses de ritonavir superiores a 100 mg, duas vezes ao dia, com fosamprenavir. Para informação adicional, os médicos devem consultar o RCM de fosamprenavir.					

Indinavir	800 cada 12h	100 cada 12h	Indinavir ²	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
Ritonavir aumenta os níveis séricos de indinavir como resultado da inibição da CYP3A4. Não foram estabelecidas doses apropriadas para esta associação, com respeito a segurança e eficácia. O benefício mínimo da potenciação farmacocinética mediada por ritonavir é conseguido com doses superiores a 100 mg, duas vezes ao dia. Nos casos de coadministração de ritonavir (100 mg, duas vezes ao dia) e indinavir (800 mg, duas vezes ao dia) deve ter-se precaução, dado que o risco de nefrolitíase pode estar aumentado.					
Nelfinavir	1250 cada 12h	100 cada 12h	Nelfinavir	↑ 20 a 39%	ND
Ritonavir aumenta os níveis séricos de nelfinavir como resultado da inibição da CYP3A4. Não foram estabelecidas doses apropriadas para esta associação, com respeito a eficácia e segurança. O benefício mínimo da potenciação farmacocinética mediada por ritonavir é conseguido com doses superiores a 100 mg, duas vezes ao dia.					
Tipranavir	500 cada 12h	200 cada 12h	Tipranavir	↑ 11 vezes	↑ 29 vezes
			Ritonavir	↓ 40%	ND
Ritonavir aumenta os níveis séricos de tipranavir como resultado da inibição da CYP3A4. Tipranavir deve ser administrado com doses baixas de ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Doses de ritonavir inferiores a 200 mg, duas vezes ao dia, não devem ser usadas com tipranavir porque podem alterar a eficácia da associação. Para informação adicional, os médicos devem consultar o RCM de tipranavir.					

ND: Não determinado.

1. Baseado na comparação de estudo cruzado para atazanavir 400 mg, uma vez ao dia.
2. Baseado na comparação de estudo cruzado para indinavir 800 mg, três vezes ao dia.

Interações medicamentosas – Ritonavir com medicamentos antirretrovirais além dos inibidores da protease

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Medicamento Avaliado	A _U	C _m
Maraviroc	100 cada 12h	100 cada 12h	Maraviroc	↑ 161 %	↑ 128 %
Ritonavir aumenta os níveis séricos de maraviroc como resultado da inibição da CYP3A. Maraviroc pode ser administrado com ritonavir para potenciar a exposição a maraviroc. Para informação adicional, consultar o RCM do Medicamento de maraviroc.					
Raltegravir	400 dose única	100 cada 12h	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %

A coadministração de ritonavir e raltegravir resulta numa redução ligeira dos níveis de raltegravir.

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
------------------------------	---	---------------------	--	---

Antagonista dos Recetores Alfa₁-Adrenérgicos

Alfuzosina	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina, pelo que está contraindicada (ver secção 4.3).			
------------	---	--	--	--

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamento s Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrad os
Derivados Anfetamínicos				
Anfetamina	É possível que ritonavir, administrado como medicamento antirretroviral, iniba a CYP2D6, pelo que se prevê aumento nas concentrações de anfetaminas e seus derivados. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir (ver secção 4.4).			
Analgésicos				
Buprenorfina	16, cada 24h	100, cada 12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolitos glucurónidos			↔	↔
	Os aumentos nos níveis plasmáticos de buprenorfina e dos seus metabolitos ativos não provocaram alterações farmacodinâmicas clinicamente relevantes numa população de doentes com tolerância aos medicamentos opióides. Por conseguinte, pode não ser necessário o ajuste da dose de buprenorfina ou de ritonavir quando ambos são coadministrados. Quando ritonavir é usado em associação com outro inibidor da protease e buprenorfina, o RCM do inibidor da protease coadministrado deve ser consultado relativamente à informação específica da dose.			
Petidina, propoxifeno	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de norpetidina e propoxifeno, pelo é contraindicada (ver secção 4.3).			
Fentanilo	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de fentanilo. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos (incluindo depressão respiratória) quando fentanilo é administrado concomitantemente com ritonavir.			
Metadona ¹	5, dose única	500 cada 12h	↓ 36%	↓ 38%
	Pode ser necessário aumentar a dose de metadona quando administrada concomitantemente com ritonavir administrado como antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, devido à indução de glucuronidação. Deverá ser considerado ajuste de dose com base na resposta clínica do doente ao tratamento com metadona.			
Morfina	Os níveis de morfina podem estar diminuídos devido a indução de glucuronidação por ritonavir coadministrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.			
Antianginosos				
Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A por ritonavir, prevê-se que as concentrações de ranolazina aumentem. A administração concomitante com ranolazina é contraindicada (ver secção 4.3).			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Antiarrítmicos				
Amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona e quinidina, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			
Digoxina	0,5 dose única IV	300 cada 12h, 3 dias	↑ 86%	ND
	0,4 dose única oral	200 cada 12h, 13 dias	↑ 22%	↔
Esta interação pode dever-se à modificação do efluxo da digoxina mediado pela glicoproteína-P por ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Os níveis aumentados de digoxina observados nos doentes tratados com ritonavir podem diminuir ao longo do tempo (ver secção 4.4).				
Antiasmáticos				
Teofilina ¹	3 mg/kg cada 8h	500 cada 12h	↓ 43%	↓ 32%
Quando coadministrada com ritonavir pode ser necessária uma dose aumentada de teofilina, devido à indução da CYP1A2.				

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Antineoplásicos e inibidores de cinase				
Afatinib	20 mg, dose única	200 cada 12h/1h antes	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, dose única	200 cada 12h/ co-administrado	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, dose única	200 cada 12h/6h depois	↑ 11%	↑ 5%
	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da Proteína de Resistência do Cancro da Mama (BCRP) e à inibição aguda da P-gp por ritonavir. A extensão do aumento na AUC e C _{max} depende do momento da administração de ritonavir. Precaução ao administrar afatinib com ritonavir (consultar o RCM de afatinib). Monitorizar as RAMs relacionadas com afatinib.			
Abemaciclib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A4 por ritonavir. A coadministração de abemaciclib e ritonavir deve ser evitada. Se esta coadministração for considerada inevitável, consultar o RCM de abemaciclib para recomendações de ajuste de dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com abemaciclib.			
Apalutamida	A apalutamida é um indutor moderado a forte da CYP3A4 e poderá levar a uma diminuição da exposição a ritonavir e à potencial perda de resposta virológica. Além disso, as concentrações séricas podem estar aumentadas quando coadministrada com ritonavir, o que pode resultar em potenciais acontecimentos adversos graves, incluindo convulsões. A utilização concomitante de ritonavir com apalutamida não é recomendada.			
Ceritinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp por ritonavir. Precaução ao administrar ceritinib com ritonavir . Consultar o RCM de ceritinib para recomendações de ajuste de dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	As concentrações séricas podem aumentar quando coadministrados com ritonavir, resultando em potencial aumento na incidência de reações adversas.			
Encorafenib	As concentrações séricas podem estar aumentadas quando coadministrado com ritonavir, o que pode resultar no aumento do risco de toxicidade, incluindo do risco de acontecimentos adversos graves, tais como o prolongamento do intervalo QT. A coadministração de encorafenib e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e se ritonavir tiver de ser utilizado, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados por questões de segurança.			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Fostamatinib	A coadministração de fostamatinib com ritonavir pode aumentar a exposição ao metabolito de fostamatinib R406, resultando em acontecimentos adversos relacionados com a dose, tais como hepatotoxicidade, neutropenia, hipertensão ou diarreia. Consultar o RCM de fostamatinib para recomendações de redução da dose, se ocorrerem tais acontecimentos.			
Ibrutinib	As concentrações séricas de ibrutinib podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A por ritonavir, resultando num risco aumentado de toxicidade, incluindo risco de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibrutinib e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco e se ritonavir tiver de ser utilizado, a dose de ibrutinib deve ser reduzida para 140 mg e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto à toxicidade.			
Neratinib	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A4 por ritonavir.</p> <p>A utilização concomitante de neratinib com ritonavir não é recomendada devido ao potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.3).</p>			
Venetoclax	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A por ritonavir, resultando em risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de titulação de dose (ver secção 4.3 e consultar o RCM de venetoclax).</p> <p>Nos doentes que completaram a fase de titulação de dose e que estão a receber uma dose diária estável de venetoclax, a dose de venetoclax deve ser reduzida em pelo menos 75% quando utilizada com inibidores fortes da CYP3A (consultar o RCM de venetoclax para recomendações de dose).</p>			
Anticoagulantes				
Dabigatrano etexilato Edoxabano	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da P-gp por ritonavir. A monitorização clínica e/ou a redução de dose dos anticoagulantes orais diretos (ACOD) deve ser considerada quando um ACOD transportado pela P-gp mas não metabolizado pela CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com ritonavir.			
Rivaroxabano	10, dose única	600 cada 12h	↑ 153%	↑ 55%
A inibição da CYP3A e P-gp causou níveis plasmáticos e efeitos farmacodinâmicos de rivaroxabano aumentados, que podem causar um risco aumentado de hemorragia. Portanto, o uso de ritonavir não é recomendado em doentes a receber tratamento com rivaroxabano.				

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Vorapaxar	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A por ritonavir. A coadministração de vorapaxar com ritonavir não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de vorapaxar).			
Varfarina	5, dose única	400 cada 12h		
S-Varfarina			↑ 9%	↓ 9%
R-Varfarina			↓ 33%	↔
A indução da CYP1A2 e CYP2C9 causou níveis diminuídos de R-varfarina, verificando-se pequeno efeito farmacocinético na S-varfarina quando coadministrada com ritonavir. Níveis diminuídos de R-varfarina podem originar redução na anticoagulação, pelo que se recomenda monitorização dos parâmetros de anticoagulação quando varfarina é coadministrada com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.				
Anticonvulsivantes				
Carbamazepina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas de carbamazepina. Recomenda-se monitorização cuidadosa quando carbamazepina é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Divalproato, lamotrigina, fenitoína	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral induz oxidação pela CYP2C9 e glucuronidação, pelo que se prevê que diminua as concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou efeitos terapêuticos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir. Fenitoína pode diminuir os níveis séricos de ritonavir.			
Antidepressivos				
Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina	É possível que ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê que aumente as concentrações de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina ou sertralina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir (ver secção 4.4).			
Desipramina	100, dose única oral	500 cada 12h	↑ 145%	↑ 22%
A AUC e C _{max} do metabolito 2-hidroxi diminuíram 15 e 67%, respetivamente. Recomenda-se redução na dose de desipramina quando coadministrada com ritonavir como medicamento antirretroviral.				

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamento s Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrad os
Trazodona	50, dose única	200 cada 12h	↑ 2,4-vezes	↑ 34%
Verificou-se um aumento na incidência de reações adversas relacionadas com trazodona quando coadministrada com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Se trazodona for coadministrada com ritonavir, a associação deve ser usada com precaução, iniciando trazodona na dose mais baixa e monitorizando a resposta clínica e a tolerabilidade.				
Medicamentos usados para o tratamento da gota				
Colquicina	Espera-se que as concentrações de colquicina aumentem quando coadministrada com ritonavir. Foram notificadas interações medicamentosas fatais e que colocam a vida em risco em doentes tratados com colquicina e ritonavir (inibição da CYP3A4 e P-gp) em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.3 e 4.4). Consultar o RCM de colquicina.			
Anti-histamínicos				
Astemizol, terfenadina	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			
Fexofenadina	Ritonavir pode modificar o efluxo de fexofenadina mediado pela glicoproteína-P, quando administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, resultando em concentrações aumentadas de fexofenadina. Os níveis aumentados de fexofenadina podem diminuir ao longo do tempo, durante a indução.			
Loratadina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas de loratadina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando loratadina é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Anti-infeciosos				
Ácido fusídico	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas tanto de ácido fusídico como de ritonavir, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Rifabutina ¹ Metabolito 25- <i>O</i> -desacetil rifabutina	150 por dia	500 cada 12h	↑ 4-vezes ↑ 38-vezes	↑ 2,5- vezes ↑ 16- vezes
	Pode ser indicada redução na dose de rifabutina para 150 mg três vezes por semana para determinados IPs, quando coadministrada com ritonavir como potenciador farmacocinético. Consultar o RCM do inibidor da protease coadministrado para recomendações específicas. Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre o tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH.			
Rifampicina	Embora a rifampicina possa induzir metabolismo de ritonavir, dados limitados indicam que quando são coadministradas doses elevadas de ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) com rifampicina, o efeito adicional indutor de rifampicina (próximo daquele do próprio ritonavir) é insignificante e pode não ter um efeito clínico relevante nos níveis de ritonavir na terapêutica com doses elevadas de ritonavir. Desconhece-se o efeito de ritonavir em rifampicina.			
Voriconazol	200 cada 12h	100 cada 12h	↓ 39%	↓ 24%
	Deve ser evitada a coadministração de voriconazol e ritonavir administrado como potenciador farmacocinético, a não ser que a avaliação do benefício/risco para o doente justifique o uso de voriconazol.			
Atovaquona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral induz glucuronidação, pelo que se prevê diminuição nas concentrações plasmáticas da atovaquona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando atovaquona é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Bedaquilina	Não existe um estudo de interação apenas com ritonavir. Num estudo de interação de dose única de bedaquilina e dose múltipla de lopinavir/ritonavir, a AUC de bedaquilina aumentou em 22%. Este aumento é provavelmente devido a ritonavir e pode ser observado um efeito mais pronunciado durante a coadministração prolongada. Devido ao risco de acontecimentos adversos relacionados com bedaquilina, a coadministração deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com ritonavir deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.4 e consultar o RCM de bedaquilina).			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Claritromicina Metabolito 14-OH claritromicina	500 cada 12h	200 cada 8h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
<p>Devido à ampla janela terapêutica de claritromicina não deve ser necessária redução na dose em doentes com função renal normal. Doses de claritromicina superiores a 1 g por dia não deverão ser coadministradas com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Nos doentes com compromisso renal deverá ser considerada redução na dose de claritromicina: nos doentes com uma depuração da creatinina de 30 a 60 ml/min a dose deve ser reduzida 50%, nos doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/min a dose deve ser reduzida 75%.</p>				
Delamanid	<p>Não existe um estudo de interação apenas com ritonavir. Num estudo de interação medicamentosa em voluntários saudáveis com delamanid 100 mg duas vezes ao dia e lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia durante 14 dias, a exposição ao metabolito de delamanid DM-6705 estava 30% aumentada. Devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc associado a DM-6705, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com ritonavir, recomenda-se monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.4 e consultar o RCM de delamanid).</p>			
Eritromicina, itraconazol	<p>Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de eritromicina e itraconazol. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando eritromicina ou itraconazol são administrados concomitantemente com ritonavir.</p>			
Cetoconazol	200 por dia	500 cada 12h	↑ 3,4-vezes	↑ 55%
<p>Ritonavir inibe o metabolismo de cetoconazol mediado pela CYP3A. Devido a uma incidência aumentada de reações adversas hepáticas e gastrointestinais, deverá ser considerada uma redução na dose de cetoconazol quando coadministrado com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.</p>				
Sulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160, dose única	500 cada 12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
<p>Não deverá ser necessária alteração na dose de sulfametoxazol/trimetoprim durante o tratamento concomitante com ritonavir.</p>				
Antipsicóticos/Neurolépticos				
Clozapina, pimozida	<p>É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de clozapina ou pimozida, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).</p>			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Haloperidol, risperidona, tioridazina	É possível que ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê aumento nas concentrações de haloperidol, risperidona e tioridazina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir.			
Lurasidona	Devido à inibição da CYP3A por ritonavir, prevê-se que as concentrações de lurasidona aumentem. A administração concomitante com lurasidona é contraindicada (ver secção 4.3).			
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A por ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem. A administração concomitante de ritonavir e quetiapina é contraindicada, pois pode aumentar a toxicidade relacionada com quetiapina (ver secção 4.3).			
Agonistas β2 (longa ação)				
Salmeterol	Ritonavir inibe a CYP3A4 pelo que se prevê um aumento pronunciado nas concentrações plasmáticas de salmeterol. Por conseguinte, não se recomenda o seu uso concomitante.			
Antagonistas dos Canais de Cálcio				
Amlodipina, diltiazem, nifedipina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas dos antagonistas dos canais de cálcio. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.			
Antagonistas dos recetores da endotelina				
Bosentano	A coadministração de bosentano e ritonavir pode aumentar as concentrações máximas de bosentano no estado estacionário (C _{max}) e área sob a curva (AUC).			
Riociguat	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp por ritonavir. A coadministração de riociguat com ritonavir não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de riociguat).			
Derivados da Cravagem do Centeio				
Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas dos derivados da cravagem do centeio, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			
Modificadores da motilidade GI				
Cisaprida	É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamento s Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrad os
Antivirais de ação direta contra o VHC				
Glecaprevir/pibrentasvir	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da glicoproteína-P, BCRP e OATP1B por ritonavir. A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e ritonavir não é recomendada devido ao risco aumentado de elevações na ALT associado a um aumento na exposição a glecaprevir.			
Inibidores da Protease do VHC				
Simeprevir	200 qd	100 q12h	↑ 7,2-vezes	↑ 4,7-vezes
Devido à inibição da CYP3A4, ritonavir aumenta as concentrações plasmáticas de simeprevir. Não se recomenda a coadministração de ritonavir com simeprevir.				

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Inibidores da HMG Co-A Reductase				
Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina	Os inibidores da HMG-CoA reductase que são altamente dependentes do metabolismo pela CYP3A, tais como lovastatina e sinvastatina, podem ter as suas concentrações plasmáticas substancialmente aumentadas quando coadministrados com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Dado que as concentrações aumentadas de lovastatina e sinvastatina podem causar miopatias, incluindo rabdomiólise, a associação destes medicamentos com ritonavir é contraindicada (ver secção 4.3). Atorvastatina é menos dependente do metabolismo pela CYP3A. Embora a eliminação de rosuvastatina não seja dependente da CYP3A, foi descrito um aumento na exposição a rosuvastatina com a administração concomitante de ritonavir. O mecanismo desta interação não é claro, mas pode ser o resultado de inibição do transportador. Quando usadas com ritonavir como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral, devem administrar-se as doses mais baixas possíveis de atorvastatina ou rosuvastatina. O metabolismo de pravastatina e fluvastatina não depende da CYP3A e não se esperam interações com ritonavir. Se for recomendado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina.			
Contracetivos hormonais				
Etinilestradiol	50 µg dose única	500 cada 12h	↓ 40%	↓ 32%
Devido a reduções nas concentrações de etinilestradiol, deve ser considerado o uso de métodos contracetivos de barreira ou não hormonais com o uso concomitante com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. É possível que ritonavir altere o perfil de hemorragia uterina e reduza a eficácia dos contracetivos contendo estradiol (ver secção 4.4).				
Imunossupressores				
Ciclosporina, tacrolímus, everolímus	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas de ciclosporina, tacrolímus ou everolímus. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.			
Agentes modificadores dos lípidos				
Lomitapida	Os inibidores da CYP3A4 aumentam a exposição a lomitapida, com inibidores fortes a aumentarem a exposição aproximadamente 27 vezes. Devido à inibição da CYP3A por ritonavir, é expectável que as concentrações de lomitapida aumentem. A utilização concomitante de ritonavir com lomitapida é contraindicada (consultar o RCM de lomitapida) (ver secção 4.3).			
Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)				
Avanafil	50, dose única	600 cada 12h	↑ 13-vezes	↑ 2,4-vezes

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C_{max} dos Medicamentos Coadministrados
	O uso concomitante de avanafil com ritonavir é contraindicado (ver secção 4.3).			
Sildenafil	100, dose única	500 cada 12h	↑ 11-vezes	↑ 4-vezes
	O uso concomitante de sildenafil para o tratamento da disfunção erétil com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético deve ser efetuado com precaução e em nenhuma circunstância deverão as doses de sildenafil exceder 25 mg em 48 horas (ver secção 4.4). O uso concomitante de sildenafil com ritonavir está contraindicado nos doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).			
Tadalafil	20, dose única	200 cada 12h	↑ 124%	↔
	O uso concomitante de tadalafil para o tratamento da disfunção erétil com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético deve ser feito com precaução, com doses reduzidas, não superiores a 10 mg de tadalafil cada 72 horas, com maior monitorização das reações adversas (ver secção 4.4). Quando tadalafil é usado concomitantemente com ritonavir em doentes com hipertensão arterial pulmonar, consultar o RCM de tadalafil.			
Vardenafil	5, dose única	600 cada 12h	↑ 49-vezes	↑ 13-vezes
	O uso concomitante de vardenafil com ritonavir é contraindicado (ver secção 4.3).			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministrados (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrados
Sedativos/hipnóticos				
Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e parentérica	<p>É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>Midazolam é extensamente metabolizado pela CYP3A4. A coadministração com ritonavir pode causar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Não se realizou nenhum estudo de interação medicamentosa para a coadministração de ritonavir com benzodiazepinas. Com base em informação referente a outros inibidores da CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas de midazolam aumentem significativamente quando midazolam é administrado por via oral. Por conseguinte, ritonavir não deve ser coadministrado com midazolam administrado por via oral (ver secção 4.3), sendo que se deve ter precaução ao coadministrar ritonavir com midazolam administrado por via parentérica. A informação relativa ao uso concomitante de midazolam administrado por via parentérica com outros inibidores da protease sugere um possível aumento de 3-4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam. Se ritonavir for coadministrado com midazolam administrado por via parentérica, a administração deverá ser feita numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou em local semelhante, de modo a garantir uma monitorização clínica rigorosa e gestão médica adequada em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.</p>			
Triazolam	0,125 dose única	200, 4 doses	↑ >20 vezes	↑ 87%
	<p>É possível que a coadministração com ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de triazolam, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).</p>			
Petidina	50 dose única oral	500 cada 12h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolito norpetidina			↑ 47%	↑ 87%
	<p>É contraindicado o uso de petidina com ritonavir devido a concentrações aumentadas do metabolito, norpetidina, que possui atividade analgésica e estimuladora do SNC. Concentrações elevadas de norpetidina podem aumentar o risco de efeitos no SNC (por ex., convulsões), ver secção 4.3.</p>			

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamento s Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrad os
Alprazolam	1, dose única	200 cada 12h, 2 dias 500 cada 12h, 10 dias	↑ 2,5 vezes ↓ 12%	↔ ↓ 16%
O metabolismo de alprazolam foi inibido após a introdução de ritonavir. Após o uso de ritonavir durante 10 dias, não se observou qualquer efeito inibitório de ritonavir. Deve ter-se precaução durante os primeiros dias quando alprazolam é coadministrado com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, antes de ter ocorrido indução do metabolismo de alprazolam.				
Bupiriona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de bupiriona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando bupiriona é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Sedativos				
Zolpidem	5	200, 4 doses	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem e ritonavir podem ser coadministrados com monitorização cuidadosa de efeitos sedativos excessivos.				
Antitabágicos				
Bupropiona	150	100 cada 12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 cada 12h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropiona é essencialmente metabolizada pela CYP2B6. Espera-se que a administração concomitante de bupropiona com doses repetidas de ritonavir diminua os níveis de bupropiona. Considera-se que estes efeitos representam indução no metabolismo de bupropiona. No entanto, dado que ritonavir mostrou também inibir a CYP2B6 <i>in vitro</i> , a dose recomendada de bupropiona não deve ser excedida. Contrariamente à administração prolongada de ritonavir, não se observou interação significativa com bupropiona após a administração a curto prazo de doses baixas de ritonavir (200 mg duas vezes ao dia durante 2 dias) sugerindo que as reduções nas concentrações de bupropiona possam ocorrer vários dias após o início da administração concomitante com ritonavir.				

Efeitos de Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamentos Coadministrados	Dose de medicamentos Coadministra dos (mg)	Dose de NORVIR (mg)	Efeito na AUC dos Medicamento s Coadministra dos	Efeito na C _{max} dos Medicamentos Coadministrad os
Esteroides				
Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, por via inalatória, injetável ou nasal	Em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona administrado por via inalatória ou nasal foram notificados efeitos sistêmicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal (os níveis plasmáticos de cortisol estavam diminuídos 86% no estudo referido acima); efeitos semelhantes podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados pela CYP3A, como por exemplo budesonida e triamcinolona. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético a não ser que o potencial benefício supere o risco de efeitos sistêmicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deverá ser considerada uma redução na dose do glucocorticoide com monitorização cuidadosa dos efeitos sistêmicos e locais ou a substituição por um glucocorticoide que não seja substrato da CYP3A4 (por ex. beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, pode ser necessária redução progressiva da dose por um período de tempo mais longo.			
Dexametasona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de dexametasona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando dexametasona é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Prednisolona	20	200 cada 12h	↑ 28%	↑ 9%
Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando prednisolona é administrada concomitantemente com ritonavir. A AUC do metabolito de prednisolona aumentou 37 e 28%, respetivamente, após 4 e 14 dias com ritonavir.				
Terapêutica de substituição da hormona da tiroide				
Levotiroxina	Foram notificados casos pós-comercialização que indicam uma potencial interação entre medicamentos que contêm ritonavir e levotiroxina. A hormona estimuladora da tiroide (TSH) deve ser monitorizada nos doentes tratados com levotiroxina pelo menos durante o primeiro mês após o início e/ou interrupção do tratamento com ritonavir.			
ND: Não determinado				
1. Baseado numa comparação de grupos paralelos				
2. Sulfametoxazol foi coadministrado com trimetoprim.				

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

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

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

Inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos recetores H_2

Os inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos recetores H_2 (por ex. omeprazol ou ranitidina) podem diminuir as concentrações dos inibidores da protease coadministrados. Para informação específica relativa ao impacto da administração concomitante de fármacos redutores de acidez, consultar o RCM do inibidor da protease coadministrado. Com base nos estudos de interação com inibidores da protease potenciados com ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), a administração concomitante de omeprazol ou ranitidina não modifica significativamente a eficácia de ritonavir como potenciador farmacocinético, apesar de uma ligeira alteração na exposição (cerca de 6 – 18%).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Um número elevado (6100 nados-vivos) de mulheres grávidas foi exposto a ritonavir durante a gravidez; destes, 2800 nados-vivos foram expostos durante o primeiro trimestre de gravidez. Estes dados referem-se largamente a exposições nas quais ritonavir foi usado com terapêutica concomitante, não nas doses terapêuticas de ritonavir mas em doses mais baixas como um potenciador farmacocinético de outros IPs. Estes dados não mostram qualquer aumento na taxa de malformações relativamente às taxas observadas nos sistemas de vigilância de malformações na população geral. Os dados em animais demonstraram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3). Norvir pode ser utilizado durante a gravidez se clinicamente necessário.

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Tabela de reações adversas

Foram descritas as seguintes reações adversas de intensidade moderada a grave, com possível ou provável relação com ritonavir. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

Reações adversas em estudos clínicos e pós-comercialização, em doentes adultos		
Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Leucócitos diminuídos, hemoglobina diminuída, neutrófilos diminuídos, eosinófilos aumentados, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Neutrófilos aumentados
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade, incluindo urticária e edema da face
	Raros	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, gota, edema e edema periférico, desidratação (geralmente associada a sintomas gastrointestinais)
	Pouco frequentes	Diabetes mellitus
	Raros	Hiperglicemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Disgeusia, parestesia oral e periférica, cefaleias, tonturas, neuropatia periférica
	Frequentes	Insónias, ansiedade, confusão, perturbações da atenção, síncope, convulsões
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva
Cardiopatias	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, hipotensão incluindo hipotensão ortostática, extremidades frias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Faringite, dor orofaríngea, tosse

Reações adversas em estudos clínicos e pós-comercialização, em doentes adultos		
Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal (quadrantes superiores e inferiores), náuseas, diarreia (incluindo grave com desequilíbrio eletrolítico), vômitos, dispepsia
	Frequentes	Anorexia, flatulência, úlceras da boca, hemorragia gastrointestinal, doença de refluxo gastroesofágico, pancreatite
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatite (incluindo AST, ALT e GGT aumentadas), bilirrubina sérica aumentada (incluindo icterícia)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Prurido, erupção (incluindo eritematosa e maculopapular)
	Frequentes	Acne
	Raros	Síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia e dor lombar
	Frequentes	Miosite, rabdomiólise, mialgia, miopatia/CPK aumentada
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Micção aumentada, insuficiência renal (por ex. oligúria, creatinina elevada)
	Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda
	Desconhecido	Nefrolitíase
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga incluindo astenia, rubor, sensação de calor
	Frequentes	Febre, perda de peso
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Amilase aumentada, tiroxina total e livre diminuída
	Pouco frequentes	Glucose aumentada, magnésio aumentado, fosfatase alcalina aumentada

Descrição de reações adversas selecionadas

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

Parâmetros metabólicos

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

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

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

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

População pediátrica

O perfil de segurança de Norvir em crianças com 2 anos de idade ou mais é semelhante ao observado nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A experiência em humanos de sobredosagem aguda com ritonavir é limitada. Um doente nos ensaios clínicos recebeu 1500 mg/dia de ritonavir durante dois dias e referiu parestesias que desapareceram depois da redução da dose. Foi descrito um caso de insuficiência renal com eosinofilia.

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

Gestão

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

A potenciação farmacocinética de ritonavir baseia-se na atividade de ritonavir como potente inibidor do metabolismo mediado pela CYP3A. O grau de potenciação está relacionado com a via metabólica do inibidor da protease coadministrado e do impacto do inibidor da protease coadministrado no metabolismo de ritonavir. A inibição máxima do metabolismo do inibidor da protease coadministrado

é alcançada mais frequentemente com doses de ritonavir de 100 mg a 200 mg por dia, e depende do inibidor da protease coadministrado.

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

Para informação adicional sobre o efeito de ritonavir no metabolismo do inibidor da protease coadministrado, ver secção 4.5 e consultar o RCM dos inibidores da protease específicos coadministrados.

Efeitos no eletrocardiograma

O intervalo QTcF foi avaliado num estudo cruzado, aleatorizado, controlado com placebo e substância ativa (400 mg de moxifloxacina, uma vez ao dia) em 45 adultos saudáveis, nos quais foram efetuadas 10 medições durante 12 horas no Dia 3. A diferença média máxima (limite superior do intervalo de confiança de 95%) no QTcF do placebo foi de 5,5 (7,6) para a dosagem de ritonavir de 400 mg duas vezes ao dia. A exposição a ritonavir no Dia 3 foi aproximadamente 1,5 vezes superior à observada com 600 mg, duas vezes ao dia, no estado estacionário. Nenhum indivíduo apresentou um aumento no intervalo QTcF ≥ 60 milésimos de segundo (ms) comparativamente aos valores iniciais ou um intervalo QTcF que excedesse o limite potencialmente relevante do ponto de vista clínico de 500 milésimos de segundo (ms).

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

Resistência

Foram selecionados *in vitro* isolados de VIH-1 resistentes a ritonavir, obtidos de doentes tratados com doses terapêuticas de ritonavir.

A redução na atividade antirretroviral de ritonavir está essencialmente associada às mutações V82A/F/T/S e I84V da protease. A acumulação de outras mutações no gene da protease (incluindo nas posições 20, 33, 36, 46, 54, 71 e 90) pode também contribuir para resistência a ritonavir. Em geral, porque as mutações associadas à resistência a ritonavir se acumulam, a sensibilidade para selecionar outros IP pode diminuir devido a resistência cruzada. Para informação específica relativa às mutações da protease associadas a redução na resposta a estes medicamentos devem ser consultados os RCM de outros inibidores da protease ou as atualizações oficiais contínuas.

Resultados clínicos farmacodinâmicos

Ritonavir foi inicialmente desenvolvido e autorizado com uma dose diária máxima de 1200 mg como medicamento antirretroviral isolado. As atuais orientações terapêuticas recomendam a utilização de ritonavir como potenciador farmacocinético de outros inibidores da protease em doses diárias mais baixas, sendo mais frequentemente utilizado em doses de 100 a 200 mg/dia. Os RCM dos inibidores da protease coadministrados descrevem o desenvolvimento clínico da utilização de ritonavir como potenciador farmacocinético.

População pediátrica

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

Num estudo completado em 2003, 50 crianças com infeção pelo VIH-1, com idades compreendidas entre 4 semanas e 2 anos e não tratadas previamente com inibidor da protease e lamivudina, receberam ritonavir 350 ou 450 mg/m² a cada 12 horas, coadministrado com zidovudina 160 mg/m² a cada 8 horas e lamivudina 4 mg/kg a cada 12 horas. Nas análises de intenção de tratamento, 72% e 36% dos doentes atingiram redução no ARN VIH-1 plasmático ≤ 400 cópias/ml às Semanas 16 e 104, respetivamente. A resposta foi semelhante em ambos os regimes de tratamento e grupos etários.

Num estudo completado em 2000, 76 crianças com infeção VIH-1, com idades compreendidas entre 6 meses e 12 anos e não tratadas previamente com inibidor da protease e lamivudina e/ou estavudina, receberam ritonavir 350 ou 450 mg/m² a cada 12 horas, coadministrado com lamivudina e estavudina. Nas análises de intenção de tratamento, 50% e 57% dos doentes nos grupos que receberam as doses de 350 e 450 mg/m², respetivamente, atingiram redução no ARN VIH-1 plasmático ≤ 400 cópias/ml, à Semana 48.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

	Regime de Administração de Ritonavir			
	100 mg 1xdia	100 mg 2xdia ¹	200 mg 1xdia	200 mg 2xdia
C_{max} (µg/ml)	$0,84 \pm 0,39$	0,89	$3,4 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,3$
C_{vale} (µg/ml)	$0,08 \pm 0,04$	0,22	$0,16 \pm 0,10$	$0,6 \pm 0,2$
$AUC_{12 \text{ ou } 24}$ (µg•h/ml)	$6,6 \pm 2,4$	6,2	$20,0 \pm 5,6$	$21,92 \pm 6,48$
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/h)	$17,2 \pm 6,6$	16,1	$10,8 \pm 3,1$	$10,0 \pm 3,2$

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

A interação farmacocinética entre ritonavir e indinavir foi avaliada em 5 grupos de voluntários adultos saudáveis num estudo aleatorizado, de doses múltiplas e aberto. No estado estacionário, ritonavir aumentou as concentrações plasmáticas de indinavir, com a área sob a curva (AUC) a aumentar até 475% e a concentração máxima (C_{max}) a aumentar até 110%.

Num estudo destinado a avaliar a interação farmacocinética entre ritonavir e saquinavir em voluntários saudáveis, em 6 grupos de um estudo cruzado de dose única, a coadministração de ritonavir e saquinavir resultou num aumento superior a 50 vezes na AUC e num aumento de 22 vezes da C_{max} de saquinavir.

Efeitos dos alimentos na absorção oral

Os alimentos diminuem ligeiramente a biodisponibilidade do comprimido de Norvir. A administração de uma dose única de Norvir comprimido de 100 mg com uma refeição com teor moderado de gordura (857 kcal, 31% de calorias provenientes de gordura) ou uma refeição com elevado teor de gordura (907 kcal, 52% de calorias provenientes de gordura) foi associada a uma redução média de 20-23% na AUC e C_{max} de ritonavir.

Distribuição

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

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

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

Populações especiais

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

Doentes com compromisso da função hepática

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

Doentes com compromisso da função renal

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

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos de ritonavir, em fase de equilíbrio, foram avaliados em crianças com mais de 2 anos infetadas pelo VIH que foram tratadas com doses desde 250 mg/m², duas vezes ao dia, até 400 mg/m², duas vezes ao dia. As concentrações de ritonavir obtidas após 350 a 400 mg/m², duas vezes ao dia, em crianças, foram comparáveis às obtidas nos adultos tratados com 600 mg (aproximadamente 330 mg/m²), duas vezes ao dia. Nos vários grupos posológicos, a depuração oral de ritonavir (CL/F/m²) foi aproximadamente 1,5 a 1,7 vezes mais rápida nas crianças com mais de 2 anos de idade do que nos adultos.

Os parâmetros farmacocinéticos de ritonavir, em fase de equilíbrio, foram avaliados em crianças infetadas pelo VIH, com menos de 2 anos de idade, que receberam doses de 350 a 450 mg/m², duas vezes ao dia. Neste estudo, as concentrações de ritonavir foram muito variáveis e até certo ponto inferiores às obtidas em adultos tratados com 600 mg (aproximadamente 330 mg/m²) duas vezes ao dia. Nesses grupos posológicos, a depuração oral de ritonavir (CL/F/m²) diminuiu com a idade, com valores médios de 9,0 l/h/m² em crianças com idade inferior a 3 meses, 7,8 l/h/m² em crianças entre 3 e 6 meses de idade e 4,4 l/h/m² em crianças entre 6 e 24 meses de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimido:

Copovidona
Sorbitano, monolaurato
Hidrogenofosfato de cálcio anidro
Sílica coloidal anidra
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Hidroxipropilcelulose
Talco
Sílica coloidal anidra
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Norvir são fornecidos em frascos brancos de polietileno de elevada densidade (HDPE), com tampas de polipropileno.

Estão disponíveis três embalagens para Norvir comprimidos:

- 1 frasco de 30 comprimidos
- 1 frasco de 60 comprimidos
- Embalagem múltipla contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/96/016/005-007

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

Data da primeira autorização: 26 de agosto de 1996

Data da última renovação: 26 de agosto de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

Comprimidos revestidos por película e pó para suspensão oral

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemanha

Apenas para Pó para suspensão oral

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Holanda

ou

AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 SNC, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Itália

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

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

Plano de gestão do risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Se a apresentação de um RPS coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

NORVIR PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL – Cartonagem contendo 30 saquetas cada com 100 mg de ritonavir

1. NOME DO MEDICAMENTO

Norvir 100 mg pó para suspensão oral
ritonavir

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

Cada saqueta contém 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 saquetas de pó para suspensão oral
A embalagem contém também 1 copo de mistura e 2 seringas doseadoras para uso oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/96/016/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Norvir 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

NORVIR PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL - Texto do Rótulo da Saqueta

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Norvir 100 mg pó para suspensão oral
ritonavir
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO POR UNIDADE

100 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**NORVIR COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA – cartonagem com Blue Box****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Norvir 100 mg comprimidos revestidos por película
ritonavir

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

Cada comprimido contém 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem de difícil abertura para crianças

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/96/016/005
EU/1/96/016/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Norvir 100 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**NORVIR COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA - Texto do Rótulo do Frasco****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Norvir 100 mg comprimidos revestidos por película
ritonavir

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

Cada comprimido contém 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/96/016/005
EU/1/96/016/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

NORVIR COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA – Embalagem múltipla contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película incluindo blue box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Norvir 100 mg comprimidos revestidos por película
ritonavir

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

Cada comprimido contém 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Norvir comprimidos deve ser tomado com alimentos.

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem de difícil abertura para crianças.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/96/016/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Norvir 100 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**NORVIR COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA – texto do rótulo do frasco - 3 frascos****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Norvir 100 mg comprimidos revestidos por película
ritonavir

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

Cada comprimido contém 100 mg de ritonavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/96/016/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Norvir 100 mg pó para suspensão oral ritonavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Norvir e para que é utilizado

Norvir contém a substância ativa ritonavir. Norvir é um inibidor da protease usado em associação com outros medicamentos anti-VIH (antirretrovirais) como potenciador (potenciador farmacocinético) para controlar a sua infeção pelo VIH. Norvir, enquanto potenciador, não trata diretamente a sua infeção por VIH, mas aumenta os níveis de outros inibidores da protease no sangue para melhorar o seu efeito no controlo da infeção por VIH.

O seu médico discutirá consigo qual a associação de medicamentos que é melhor para si.

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

2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Norvir

Não tome Norvir

- se tem alergia a ritonavir ou a qualquer outro componente de Norvir (ver secção 6).
- se sofre de doença hepática grave.
- se está atualmente a tomar algum dos seguintes medicamentos:
 - astemizol ou terfenadina (habitualmente usados para tratar sintomas de alergia – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica);
 - amiodarona, bepridilo, dronedarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina (usados para corrigir alterações dos batimentos cardíacos);
 - di-hidroergotamina, ergotamina (usados para tratar enxaquecas);
 - ergonovina, metilergonovina (usados para parar hemorragias graves que podem acontecer após o parto ou um aborto);
 - clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam ou midazolam por via oral (tomado pela boca) (usados para o ajudar a dormir e/ou para aliviar a ansiedade);
 - clozapina, pimozida (usados para tratar pensamentos ou sentimentos anormais);
 - quetiapina (usada para tratar esquizofrenia, doença bipolar e perturbação depressiva major);

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

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

Leia também a lista de medicamentos em “Outros medicamentos e Norvir” sobre a utilização de outros medicamentos que requerem cuidado especial.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Norvir.

Informação importante

- Se Norvir for tomado em associação com outros medicamentos antirretrovirais, é importante que leia também cuidadosamente os folhetos informativos que são fornecidos com esses medicamentos. Nesses folhetos informativos pode existir informação adicional sobre as situações nas quais Norvir deve ser evitado. Caso ainda tenha dúvidas sobre Norvir (ritonavir) ou sobre os outros medicamentos receitados, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Norvir não é uma cura para a infeção por VIH ou SIDA.
- As pessoas que tomam Norvir podem ainda desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH ou SIDA. É pois importante que continue sob a supervisão do seu médico enquanto toma Norvir.

Informe o seu médico se tem/teve:

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

- **Diabetes**, porque foram notificados casos de agravamento ou desenvolvimento de diabetes (diabetes mellitus) nalguns doentes tratados com inibidores da protease.
- **Doença do rim (renal)**, porque o seu médico pode precisar de verificar a dose dos seus outros medicamentos (como por exemplo inibidores da protease).

Informe o seu médico se tiver:

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

Crianças e adolescentes

Norvir não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Outros medicamentos e Norvir

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

As advertências seguintes podem aplicar-se quando Norvir é usado como potenciador (potenciador farmacocinético) com outros medicamentos.

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

- **Sildenafil ou tadalafil** para a impotência (disfunção erétil).

Pode ser necessário diminuir a dose e/ou frequência destes medicamentos para evitar hipotensão e ereção prolongada. Não deve tomar Norvir com sildenafil se sofrer de hipertensão arterial pulmonar (ver também secção 2. **O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Norvir**). Informe o seu médico se está a tomar tadalafil para a hipertensão arterial pulmonar.

- **Colquicina** (para a gota) porque Norvir pode aumentar os níveis sanguíneos deste medicamento. Não deve tomar Norvir com colquicina se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver também acima “**Não tome Norvir**”).
- **Digoxina** (medicamento para o coração). O seu médico pode precisar de ajustar a dose de digoxina e vigiá-lo se estiver a tomar digoxina e Norvir para evitar problemas cardíacos.
- **Contracetivos hormonais** contendo etinilestradiol porque Norvir pode diminuir a eficácia destes medicamentos. Em alternativa, recomenda-se o uso de um preservativo ou de outro método de contraceção não hormonal. Pode também observar hemorragia uterina irregular se estiver a tomar este tipo de contracetivo hormonal com Norvir.
- **Atorvastatina ou rosuvastatina** (para o colesterol elevado) porque Norvir pode aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos. Fale com o seu médico antes de tomar qualquer medicamento para baixar o colesterol com Norvir (ver também acima “**Não tomar Norvir**”).
- **Esteróides** (por ex. dexametasona, propionato de fluticasona, prednisolona, triamcinolona) porque Norvir pode aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos, o que pode levar a síndrome de Cushing (desenvolvimento de face redonda) e diminuir a produção da hormona cortisol. O seu médico pode diminuir a dose de esteroide ou vigiar os seus efeitos secundários mais atentamente.
- **Trazodona** (um medicamento para a depressão) porque podem ocorrer efeitos indesejáveis como náuseas, tonturas, tensão arterial baixa e desmaio quando tomada com Norvir.
- **Rifampicina** (usada para a tuberculose) porque pode ocorrer lesão hepática grave quando tomados com Norvir.
- **Bosentano, riociguat** (usado para a hipertensão arterial pulmonar) porque Norvir pode aumentar os níveis sanguíneos deste medicamento.

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

- anfetaminas ou derivados de anfetaminas;
- antibióticos (por ex. eritromicina, claritromicina, rifabutina);
- tratamentos antineoplásicos (por ex. abemaciclib, afatinib, apalutamida, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina);
- medicamentos usados para tratar a contagem baixa de plaquetas no sangue (por ex. fostamatinib);
- anticoagulantes (por ex. dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, vorapaxar, varfarina);
- antidepressivos (por ex: amitriptilina, desipramina, fluoxetina, imipramina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona);
- antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol);
- anti-histamínicos (por ex. loratadina, fexofenadina);
- medicamentos antirretrovirais, incluindo inibidores da protease do VIH (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir), inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI), e outros (maraviroc, raltegravir);
- medicamento para a tuberculose (bedaquilina e delamanid);
- medicamentos antivirais usados para tratar a infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (por ex. glecaprevir/pibrentasvir e simeprevir);
- medicamento para a ansiedade, buspirona;
- medicamentos para a asma, teofilina, salmeterol;
- atovaquona, um medicamento usado para tratar um certo tipo de pneumonia e malária;
- buprenorfina, um medicamento usado para o tratamento da dor crónica;
- bupropiona, um medicamento usado para ajudar a deixar de fumar;
- medicamentos para a epilepsia (por ex. carbamazepina, divalproato, lamotrigina, fenitoína);

- medicamentos para o coração (por ex. disopiramida, mexiletina e antagonistas dos canais do cálcio como por exemplo amlodipina, diltiazem e nifedipina);
- medicamentos para o sistema imunitário (por ex. ciclosporina, tacrolimus, everolimus);
- levotiroxina (utilizado para tratar problemas na tireoide);
- morfina e medicamentos tipo morfina usados para tratar a dor grave (por ex. metadona, fentanilo);
- comprimidos para dormir (por ex. alprazolam, zolpidem) e também midazolam administrado por injeção;
- tranquilizantes (por ex. haloperidol, risperidona, tioridazina);
- colquicina, um tratamento para a gota.

Existem alguns medicamentos que não podem ser tomados com Norvir. Estes medicamentos estão descritos anteriormente na secção 2 em “Não tomar Norvir”.

Norvir com alimentos e bebidas

Ver secção 3.

Gravidez e amamentação

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

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

3. Como tomar Norvir

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

Para doses com quantidades exatas de 100 mg (100 ou 200 mg) deite todo o conteúdo de cada saqueta sobre alimentos moles (puré de maçã ou pudim de baunilha) ou misture com uma pequena quantidade de líquido (água, leite com chocolate, ou fórmula para lactentes) e consuma a porção inteira.

Para doses inferiores a 100 mg ou doses entre os 100 mg, misture todo o conteúdo da saqueta com um líquido e depois doseie o volume apropriado em ml utilizando a seringa doseadora para uso oral, tal como indicado pelo seu médico.

Para a administração utilizando um tubo de alimentação, siga as instruções na secção "Como tomar a dose correta de Norvir pó para suspensão oral misturado com líquido?" **Use água para misturar o medicamento** e siga as instruções do tubo de alimentação para administrar o medicamento.

A dose recomendada de Norvir é:

- Norvir é usado para potenciar os efeitos de outros medicamentos anti-VIH. A dose habitual para adultos é 1 ou 2 saquetas, uma ou duas vezes ao dia. Para mais detalhes sobre a posologia recomendada, incluindo a relativa às crianças, ver o Folheto Informativo dos medicamentos anti-VIH com os quais Norvir é administrado em associação.

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

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

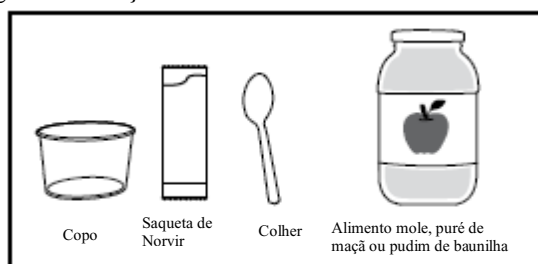
Tenha sempre Norvir suficiente de modo a não interromper o tratamento. Quando viajar ou precisar de ficar no hospital, garanta que terá Norvir em quantidade suficiente até que consiga obter uma nova embalagem.

Norvir pó para suspensão oral tem um sabor amargo prolongado. A ingestão de manteiga de amendoim, creme de chocolate com avelãs, ou xarope de groselha preta, imediatamente após a administração do medicamento, pode ajudar a eliminar o sabor amargo da sua boca.

Prepare apenas uma dose de cada vez usando o número correto de saquetas. Após misturar o pó com alimentos ou líquidos certifique-se de que toma dose completa dentro de 2 horas. Não misture Norvir com nenhum outro alimento ou líquido sem primeiro falar com o seu médico ou farmacêutico.

Como tomar a dose correta de Norvir pó para suspensão oral misturado com alimentos (saqueta inteira)?

Siga as instruções abaixo:



Passo 1. Antes de misturar a dose de Norvir, reúna os seguintes utensílios: (ver Figura 1).

Passo 2. Verifique o número de saquetas na prescrição ou fale com o seu médico ou farmacêutico.

Figura 1

Passo 3. Antes da primeira utilização do copo de mistura, lave-o com água morna e detergente. Enxágue e deixe secar ao ar.

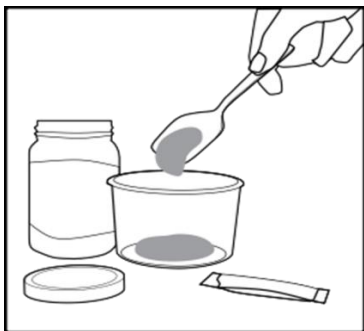


Figura 2

Passo 4. Coloque uma pequena quantidade do alimento mole (purê de maçã ou pudim de baunilha) num copo (ver Figura 2).

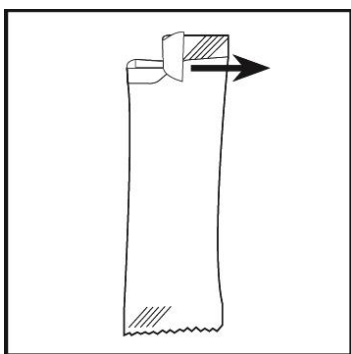


Figura 3

Passo 5. Rasgue e abra a saqueta (ver Figura 3).

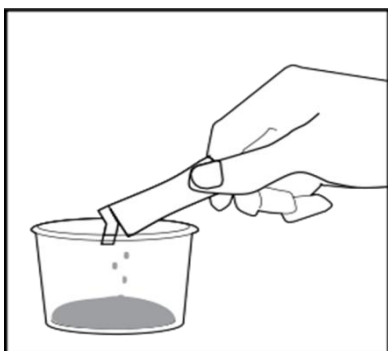


Figura 4

Passo 6. Deite TODO o pó da saqueta em cima do alimento (ver Figura 4).

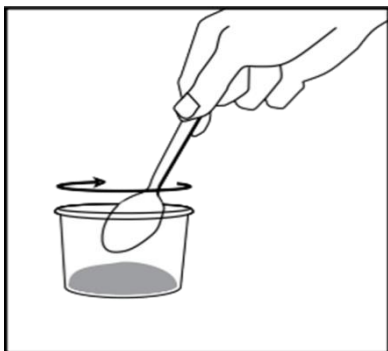


Figura 5

Passo 7. Misture completamente (ver Figura 5).

Passo 8. Administre a dose ao doente.

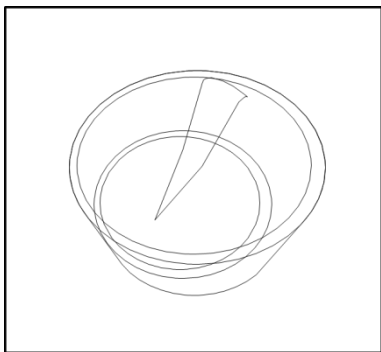


Figura 6

Passo 9. A dose deverá ser **TOTALMENTE** ingerida (ver Figura 6). Se ficarem **resíduos de pó**, adicione mais colheres do alimento e sirva ao doente. *Usar no período de 2 horas.*

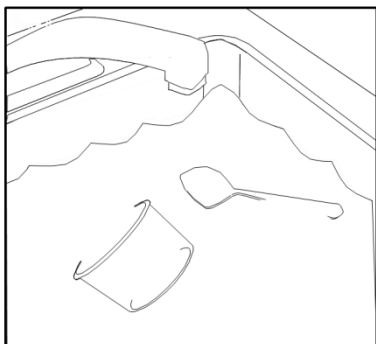


Figura 7

Passo 10. Deite a saqueta vazia no lixo. Lave e seque a área de preparação. Lave imediatamente a colher e o copo com água morna e detergente (ver Figura 7). Enxagúe e deixe secar ao ar.

Como tomar a dose correta de Norvir pó para suspensão oral misturado com líquidos?

Siga as instruções abaixo:

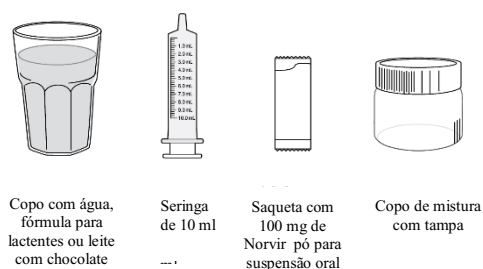
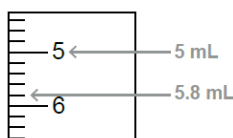


Figura 1

Material necessário

Antes de misturar uma dose de Norvir, reúna os utensílios da Figura 1.

Poderá precisar de mais de 1 saqueta para cada dose. Verifique a sua prescrição no rótulo da embalagem ou em caso de dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico. Caso seja necessário mais de 1 saqueta, repita todos os passos com cada saqueta.



Usando a seringa

Antes da primeira utilização da seringa doseadora, lave-a com água morna e detergente. Enxágüe e deixe secar ao ar.

Leitura da escala

- Cada mililitro (ml) é mostrado como um número com uma linha grande.
- Cada 0,2 ml é mostrado como uma linha pequena entre os números.

Verifique a seringa antes de cada utilização

Deverá utilizar uma nova seringa se:

- não consegue limpar a seringa
- não consegue ler a escala
- não consegue mover o êmbolo
- a seringa está danificada ou a verter.

Passo 1. Encher a seringa

- Empurre o êmbolo todo para dentro da seringa.
- Introduza a ponta da seringa no líquido.
- Lentamente puxe para trás o êmbolo até à marca dos 10 ml na seringa (ver Figura 2).

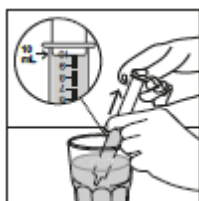


Figura 2

Passo 2. Mover quaisquer bolhas para a ponta da seringa

- Segure a seringa com a ponta virada para cima.
- Bata levemente na seringa com a outra mão. Isto deslocará quaisquer bolhas para a ponta.
- Puxe o êmbolo para baixo. Cuidado para não puxar o êmbolo para fora.
- Volte a bater levemente na seringa. Isto levará à quebra das bolhas e permitirá que fiquem todas na ponta (ver Figura 3).

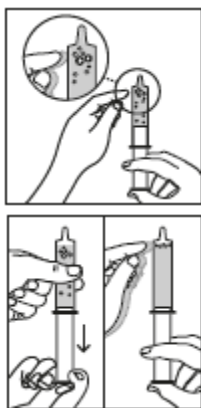


Figura 3

Passo 3. Medir o líquido

- Mantenha a seringa virada para cima.
- Lentamente empurre o êmbolo para cima até que o topo do êmbolo esteja nos 9,4 ml – isto removerá todas as bolhas da seringa (ver Figura 4).

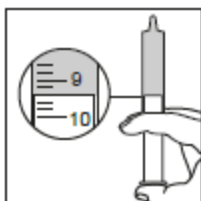


Figura 4

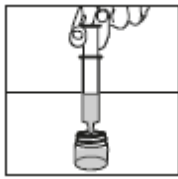


Figura 5

Passo 4. Esvaziar a seringa

- Lentamente empurre o êmbolo para esvaziar o líquido da seringa para dentro do copo de mistura (ver Figura 5).

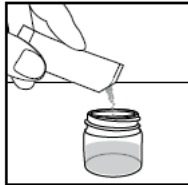


Figura 6

Passo 5. Deitar o pó para o copo

- Rasgue e abra a saqueta.
- Deite todo o pó no copo de mistura.
- Verifique se a saqueta está vazia.

Tenha cuidado para não deitar pó para fora do copo de mistura (ver Figura 6).

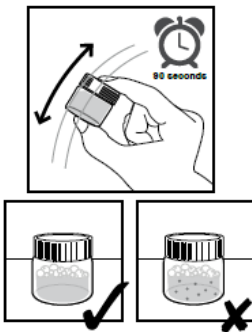


Figura 7

Passo 6. Misturar o pó e o líquido

- Enrosque a tampa do copo de mistura até ficar apertada e agite energicamente o copo de mistura durante pelo menos 90 segundos até que todos os aglomerados de pó se tenham desfeito.
- Verifique se existem aglomerados de pó. Se ainda existirem, continue a agitar até que tenham desaparecido.
- O líquido pode parecer turvo – isto está bem.
- Deixe o líquido descansar durante 10 minutos e a maioria das bolhas irá desaparecer.
- Podem observar-se algumas bolhas no cimo do líquido – isto também está bem (ver Figura 7).

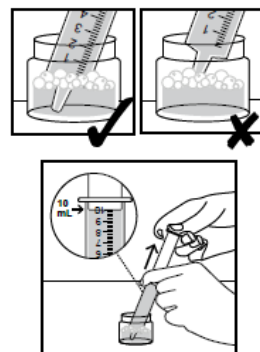


Figura 8

Passo 7. Encher a seringa

- Empurre o êmbolo todo para dentro da seringa.
- Introduza a ponta da seringa no fundo do copo de mistura.
- Lentamente puxe para trás o êmbolo até à marca dos 10 ml na seringa – tente não puxar bolhas para dentro da seringa (ver Figura 8).



Figura 9

Passo 8. Remover quaisquer bolhas

- Segure a seringa com a ponta virada para cima.
- Bata levemente na seringa com a outra mão. Isto deslocará quaisquer bolhas para a ponta.
- Puxe o êmbolo para baixo. Cuidado para não puxar o êmbolo para fora.
- Volte a bater na seringa para desfazer as bolhas e para que fiquem todas na ponta (ver Figura 9).
- Empurre lentamente o êmbolo até que apareça uma pequena quantidade de líquido na ponta da seringa.
- No caso de ainda persistirem algumas bolhas grandes de ar, esvaziar o líquido da seringa para o copo de mistura e recomeçar desde o Passo 7.

Passo 9. Medir a dose

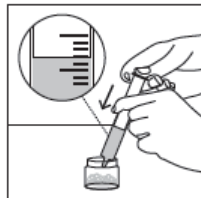


Figura 10

- Verifique a posologia prescrita no rótulo da embalagem para a dose em ml. Em caso de dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Aponte a seringa para o copo de mistura e empurre lentamente o êmbolo até à dose correta em ml (ver Figura 10).
- Se empurrar demasiado líquido, recomece desde o Passo 7. Tenha cuidado para não deitar líquido para fora do copo de mistura.

Passo 10. Administrar o medicamento ao doente

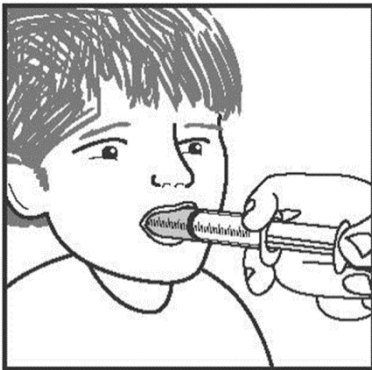


Figura 11

- Coloque a ponta da seringa no interior da boca do doente, direccionada para o interior da bochecha.
- Empurre o êmbolo lentamente para administrar a dose completa (ver Figura 11).
- Administre a dose total ao doente dentro de 2 horas após a abertura da saqueta.

Passo 11. (Se necessário)

Se precisar de utilizar mais do que uma saqueta, repita o processo desde o início.

Passo 12. Depois de ter terminado

- a. Coloque a saqueta vazia e quaisquer restos de medicamento que tenham ficado no copo de mistura, no lixo.
- b. Retire o êmbolo da seringa.
- c. Lave à mão a seringa, o êmbolo, o copo de mistura e a tampa, com água morna e detergente. Enxágue e deixe secar ao ar. Não lave estes utensílios na máquina de lavar loiça.
- d. Lave e seque a área utilizada para misturar o medicamento.

Se tomar mais Norvir do que deveria

Se tomou Norvir a mais pode sentir dormência, formigueiro ou uma sensação de “picadas”. Caso se aperceba que tomou mais Norvir do que devia, contacte o seu médico ou dirija-se a um Serviço de Urgência do hospital mais próximo de imediato.

Caso se tenha esquecido de tomar Norvir

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

Se parar de tomar Norvir

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

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

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

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

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• dor na parte superior ou inferior do estômago | <ul style="list-style-type: none">• sensação de formigueiro ou dormência nas mãos, pés ou à volta dos lábios e boca |
| <ul style="list-style-type: none">• vômitos• diarreia (que pode ser grave)• indisposição (náuseas)• rubor, sensação de calor• dor de cabeça• tonturas• dor de garganta | <ul style="list-style-type: none">• sensação de fraqueza/fadiga• sabor desagradável na boca• lesões nos nervos que podem causar fraqueza e dor• comichão• erupção• dor nas articulações e nas costas |

- tosse
- dor de estômago ou indigestão

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

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

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- | | |
|-------------------|-----------------------|
| • ataque cardíaco | • insuficiência renal |
| • diabetes | |

Raros: podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

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

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

- pedras nos rins

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

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

Nos doentes tratados com Norvir foram descritos testes anormais da função hepática, hepatite (inflamação do fígado) e raramente icterícia. Alguns doentes sofriam de outras doenças ou estavam a

tomar outros medicamentos. As pessoas com doença hepática ou hepatite podem sofrer agravamento da doença hepática.

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

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

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Norvir

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

Não utilize Norvir pó para suspensão oral após o prazo de validade impresso na saqueta e cartonagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Norvir pó para suspensão oral deve ser conservado a temperatura inferior a 30° C.

Não utilize este medicamento se notar que o pó não é de cor bege/amarelo pálido a amarelo.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Norvir

- A substância ativa é ritonavir. Cada saqueta de Norvir contém 100 mg de ritonavir.
- Os outros componentes são copovidona; laurato de sorbitano; sílica coloidal anidra.

Qual o aspeto de Norvir e conteúdo da embalagem

Norvir pó para suspensão oral apresenta-se em saquetas individuais contendo 100 mg de ritonavir. Cada embalagem contém 30 saquetas com 1 copo de mistura e 2 seringas doseadoras para uso oral.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Norvir é também fornecido em comprimidos revestidos por película contendo 100 mg de ritonavir.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemanha

Fabricante

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

AbbVie Logistics B.V.,
Zuiderzeelaan 53,
8017 JV Zwolle,
Holanda

AbbVie S.r.l.,
S.R. 148 Pontina km 52 SNC,
04011 Campoverde di Aprilia (LT),
Itália

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Este folheto foi revisto pela última vez em: MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

Para ouvir ou solicitar uma cópia deste folheto em <Braille>, <caracteres grandes> ou <áudio>, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Norvir 100 mg comprimidos revestidos por película ritonavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Norvir e para que é utilizado

Norvir contém a substância ativa ritonavir.. Norvir é um inibidor da protease usado em associação com outros medicamentos anti-VIH (antirretrovirais) como potenciador (potenciador farmacocinético) para controlar a sua infeção pelo VIH. O seu médico discutirá consigo qual a associação de medicamentos que é melhor para si. Norvir, enquanto potenciador, não trata diretamente a sua infeção por VIH, mas aumenta os níveis de outros inibidores da protease no sangue para melhorar o seu efeito no controlo da infeção por VIH.

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

2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Norvir

Não tome Norvir

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

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

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

Leia também a lista de medicamentos em “Outros medicamentos e Norvir” sobre a utilização de outros medicamentos que requerem cuidado especial.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Norvir.

Informação importante

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

Informe o seu médico se tem/teve:

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

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

Informe o seu médico se tiver:

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Norvir

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

As advertências seguintes podem aplicar-se quando Norvir é usado como potenciador (potenciador farmacocinético) com outros medicamentos.

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

- **Sildenafil ou tadalafil** para a impotência (disfunção erétil).

Pode ser necessário diminuir a dose e/ou frequência destes medicamentos para evitar hipotensão e ereção prolongada. Não deve tomar Norvir com sildenafil se sofrer de hipertensão arterial pulmonar (ver também secção 2. **O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Norvir**). Informe o seu médico se está a tomar tadalafil para a hipertensão arterial pulmonar.

- **Colquicina** (para a gota) porque Norvir pode aumentar os níveis sanguíneos deste medicamento. Não deve tomar Norvir com colquicina se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver também acima “**Não tome Norvir**”).
- **Digoxina** (medicamento para o coração). O seu médico pode precisar de ajustar a dose de digoxina e vigiá-lo se estiver a tomar digoxina e Norvir, para evitar problemas cardíacos.
- **Contracetivos hormonais** contendo etinilestradiol porque Norvir pode diminuir a eficácia destes medicamentos. Em alternativa, recomenda-se o uso de um preservativo ou de outro método de contraceção não hormonal. Pode também observar hemorragia uterina irregular se estiver a tomar este tipo de contracetivo hormonal com Norvir.
- **Atorvastatina ou rosuvastatina** (para o colesterol elevado) porque Norvir pode aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos. Fale com o seu médico antes de tomar qualquer medicamento para baixar o colesterol com Norvir (ver também “**Não tomar Norvir**”).
- **Esteróides** (por ex. dexametasona, propionato de fluticasona, prednisolona, triamcinolona) porque Norvir pode aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos, o que pode levar a síndrome de Cushing (desenvolvimento de face redonda) e diminuir a produção da hormona cortisol. O seu médico pode diminuir a dose de esteroide ou vigiar os seus efeitos secundários mais atentamente.
- **Trazodona** (um medicamento para a depressão) porque podem ocorrer efeitos indesejáveis como náuseas, tonturas, tensão arterial baixa e desmaio quando tomada com Norvir.
- **Rifampicina** (usada para a tuberculose) porque pode ocorrer lesão hepática grave quando tomados com Norvir.
- **Bosentano, riociguat** (usado para a hipertensão arterial pulmonar) porque Norvir pode aumentar os níveis sanguíneos deste medicamento.

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

- anfetaminas ou derivados de anfetaminas;
- antibióticos (por ex. eritromicina, claritromicina, rifabutina);
- tratamentos antineoplásicos (por ex. abemaciclib, afatinib, apalutamida, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina);
- medicamentos usados para tratar a contagem baixa de plaquetas no sangue (por ex. fostamatinib);
- anticoagulantes (por ex. dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, vorapaxar, varfarina);
- antidepressivos (por ex: amitriptilina, desipramina, fluoxetina, imipramina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona);
- antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol);
- anti-histamínicos (por ex. loratadina, fexofenadina);
- medicamentos antirretrovirais incluindo inibidores da protease do VIH (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir), inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI), e outros (maraviroc, raltegravir);
- medicamento para a tuberculose (bedaquilina e delamanid);
- medicamentos antivirais usados para tratar a infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (por ex. glecaprevir/pibrentasvir e simeprevir);
- medicamento para a ansiedade, buspirona;
- medicamentos para a asma, teofilina, salmeterol;
- atovaquona, um medicamento usado para tratar um certo tipo de pneumonia e malária;
- buprenorfina, um medicamento usado para o tratamento da dor crónica;
- bupropiona, um medicamento usado para ajudar a deixar de fumar;
- medicamentos para a epilepsia (por ex. carbamazepina, divalproato, lamotrigina, fenitoína);

- medicamentos para o coração (por ex. disopiramida, mexiletina e antagonistas dos canais do cálcio, como por exemplo amlodipina, diltiazem e nifedipina);
- medicamentos para o sistema imunitário (por ex. ciclosporina, tacrolimus, everolimus);
- levotiroxina (utilizado para tratar problemas na tireoide);
- morfina e medicamentos tipo morfina usados para tratar a dor grave (por ex. metadona, fentanilo);
- comprimidos para dormir (por ex. alprazolam, zolpidem) e também midazolam administrados por injeção;
- tranquilizantes (por ex. haloperidol, risperidona, tioridazina);
- colquicina, um tratamento para a gota.

Existem alguns medicamentos que não podem ser tomados com Norvir. Estes medicamentos estão descritos na secção 2 sob o título “Não tomar Norvir”.

Ao tomar Norvir com alimentos e bebidas

Norvir comprimidos deve ser tomado com alimentos.

Gravidez e amamentação

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

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Norvir contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Norvir

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

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

A dose recomendada de Norvir é:

- Norvir é usado para potenciar os efeitos de outros medicamentos anti-VIH. A dose habitual para adultos é 1 ou 2 comprimidos, uma ou duas vezes ao dia. Para recomendações de posologia mais detalhadas, incluindo as relativas às crianças, ver o Folheto Informativo dos medicamentos anti-VIH com os quais Norvir é administrado em associação.

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

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

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

Se tomar mais Norvir do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Norvir

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

Se parar de tomar Norvir

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

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

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

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

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

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

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

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- ataque cardíaco
- diabetes
- insuficiência renal

Raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas

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

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

- pedras nos rins

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

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

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

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

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

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Norvir

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

Não utilize Norvir após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se notar qualquer descoloração.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Norvir

- A substância ativa é ritonavir. Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de ritonavir.
- Os outros componentes do comprimido são: copovidona, laurato de sorbitano, fosfato hidrogenado de cálcio anidro, sílica coloidal anidra, fumarato sódico de estearilo.
- O revestimento do comprimido é composto de: hipromelose, dióxido de titânio, macrogol , hidroxipropilcelulose, talco, sílica coloidal anidra, polissorbato 80.

Qual o aspeto de Norvir e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Norvir são brancos gravados com o código “NK” num dos lados.

Estão disponíveis três embalagens para Norvir comprimidos:

- 1 frasco de 30 comprimidos
- 1 frasco de 60 comprimidos
- Embalagem múltipla contendo 3 frascos cada com 30 comprimidos revestidos por película (90 comprimidos)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Norvir é também fornecido em pó para suspensão oral contendo 100 mg de ritonavir.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemanha

Fabricante

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Este folheto foi revisto pela última vez em: MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

Para ouvir ou solicitar uma cópia deste folheto em <Braille>, <caracteres grandes> ou <áudio>, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.