

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ritonavir Farmoz 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.

Comprimidos revestidos por película, brancos ou quase brancos, em forma de cápsula, gravados com "H" numa face e "R9" na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

Ritonavir Farmoz 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 Ritonavir farmoz devem ser engolidos inteiros, não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

### Posologia

Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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

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

Uso em adultos:

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

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

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

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

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

Iniciar o tratamento com saquinavir 500 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes

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

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

Darunavir 600 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia em doentes previamente submetidos a 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 em doentes não submetidos a terapêutica antirretroviral prévia.

Uso em crianças: Ritonavir é recomendado para crianças com 2 anos de idade ou mais. Para recomendações posológicas adicionais, consultar a informação do produto dos outros Inibidores da Protease aprovados para coadministração com ritonavir. Não se recomenda o uso de Ritonavir Farmoz em crianças com idade inferior a 2 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

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

Compromisso hepático: Ritonavir não deve ser administrado como potenciador farmacocinético nos doentes com insuficiência hepática descompensada (ver secção 4.3).

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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

Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral

Uso em adultos: A dose recomendada de Ritovanir Farmoz comprimidos revestidos por película é de 600 mg (6 comprimidos) duas vezes ao dia (total de 1200 mg por dia), por via oral.

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

Uso pediátrico (2 anos de idade ou mais): a dose recomendada de ritonavir em crianças é de 350 mg/m<sup>2</sup>, por via oral, duas vezes ao dia e não deve exceder 600 mg, duas vezes ao dia. Ritonavir deve ser iniciado com uma dose de 250 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com aumentos de 50 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, em intervalos de 2 a 3 dias (ver Resumo das Características do Medicamento para ritonavir solução oral a 80 mg/ml).

Nas crianças mais crescidas poderá ser possível usar comprimidos para manutenção da dose da solução oral.

Conversão da dose de solução oral para comprimidos, em crianças

Dose de solução oral	Dose de comprimido
175 mg (2,2 ml) 2xdia	200 mg de manhã e 200 mg à noite
350 mg (4,4 ml) 2xdia	400 mg de manhã e 300 mg à noite
437,5 mg (5,5 ml) 2xdia	500 mg de manhã e 400 mg à noite
525 mg (6,6 ml) 2xdia	500 mg de manhã e 500 mg à noite

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

Compromisso renal: Atualmente, não existem dados específicos para este tipo de doentes e, por conseguinte, não é possível recomendar uma dose específica. A depuração renal do ritonavir é negligível; por isso, não se prevê uma diminuição na depuração total nos doentes com compromisso renal. Dado que o ritonavir possui uma forte ligação às proteínas é pouco

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

provável que seja removido de forma significativa através da hemodiálise ou diálise peritoneal.

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

População geriátrica: Os dados de farmacocinética indicaram que não é necessário ajuste da dose nos doentes mais idosos (ver secção 5.2).

#### 4.3 Contraindicações

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

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

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

Estudos in vitro e in vivo demonstraram que o ritonavir é um potente inibidor das biotransformações mediadas pela CYP3A e CYP2D6. Os seguintes medicamentos são contra-indicados quando usados com ritonavir e, salvo aviso em contrário, a contra-indicação baseia-se no potencial do ritonavir inibir o metabolismo do medicamento coadministrado, resultando em exposição aumentada ao medicamento coadministrado e risco de efeitos adversos clinicamente importantes.

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

Classe de Medicamentos	de Medicamentos na Classe	Fundamentação
Níveis aumentados ou diminuídos do medicamento concomitante		
Antagonista Recetores Adrenérgicos	dos Alfa1 Alfuzosina	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina que podem causar hipotensão grave (ver secção 4.5).
Analgésicos	Petidina, piroxicam, propoxifeno	Concentrações plasmáticas aumentadas de norpetidina, piroxicam e propoxifeno. Por conseguinte, aumentando o risco de

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

		depressão respiratória grave ou anomalias hematológicas ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridilo, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina	Concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona, bepridilo, 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.
Antifúngicos	Voriconazol	O uso concomitante de ritonavir (400 mg duas vezes dia e mais) e voriconazol é contraindicado devido a redução nas concentrações plasmáticas de voriconazol e possível perda de efeito (ver secção 4.5)
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por estes medicamentos.
Antimicobacterianos	Rifabutina	O uso concomitante de ritonavir administrado como medicamento antirretroviral (600 mg duas vezes ao dia) e rifabutina devido a um aumento nas concentrações séricas de rifabutina e risco de efeitos adversos, incluindo uveíte
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Clozapina, pimozida	Concentrações plasmáticas aumentadas de clozapina e pimozida. Por conseguinte, aumentando o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por estes medicamentos.
	Quetiapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina que podem causar coma. A administração concomitante com quetiapina é contraindicada (ver secção 4.5)
Derivados da Cravagem do Centeio	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados da cravagem do centeio causando toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmo e isquémia.
Modificadores da Motilidade GI	Cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por este medicamento.

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Inibidores da HMG Co-A Reductase	Lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina; aumentando por conseguinte o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).
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 efeitos adversos associados ao sildenafil (que incluem hipertensão e síncope). Ver secções 4.4 e 4.5 para administração concomitante de sildenafil em doentes com disfunção erétil.
	Vardenafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de vardenafil (ver secções 4.4 e 4.5).
Sedativos/hipnóticos	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e triazolam	Concentrações plasmáticas aumentadas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e triazolam. Por conseguinte, aumentando o risco de sedação extrema e depressão respiratória causadas por estes medicamentos. (Para precauções sobre a administração parentérica de midazolam, ver secção 4.5).
Nível diminuído do medicamento ritonavir		
Preparações de Plantas Medicinais	de Hipericão	Preparações de plantas medicinais contendo Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ) devido ao risco de concentrações plasmáticas diminuídas e de efeitos clínicos diminuídos do ritonavir (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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

Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético

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

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

Diabetes mellitus e hiperglicemia: Em doentes tratados com inibidores da protease foram descritos novos casos de diabetes mellitus, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes mellitus preexistente. Em alguns destes casos a hiperglicemia foi grave e em outros foi também associada a cetoacidose. Muitos doentes apresentavam situações clínicas mistas, algumas das quais requerendo tratamento com medicamentos que foram associados a desenvolvimento de diabetes mellitus ou hiperglicemia.

Lipodistrofia: A terapêutica de associação antirretroviral está associada à redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes com VIH. Atualmente desconhecem-se as consequências a longo prazo destas ocorrências. O conhecimento do seu mecanismo é incompleto. Foi admitida a hipótese de uma ligação entre a lipomatose visceral e IPs e a lipoatrofia e inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (NRTIs). Um risco mais elevado de lipodistrofia foi associado a fatores individuais como idade avançada e fatores relacionados com medicamentos, como uma duração mais longa do tratamento antirretroviral e problemas metabólicos associados. O exame clínico deve incluir a avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve ter-se em consideração a determinação dos lípidos séricos e da glicémia em jejum. Quaisquer alterações nos lípidos devem ser tratadas de forma clinicamente adequada (ver secção 4.8).

Pancreatite: Deve ter-se em consideração a possibilidade de pancreatite caso se verifiquem sintomas clínicos (náuseas, vômitos, dor abdominal) ou anomalias nos valores laboratoriais

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

(tais como valores séricos aumentados de lipase ou amilase) sugestivos de ocorrência de pancreatite. Os doentes que apresentam estes sinais ou sintomas devem ser avaliados e o tratamento com ritonavir suspenso, no caso de diagnóstico de pancreatite (ver secção 4.8).

#### Síndrome de reativação 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 jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

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

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

Doença renal: Visto que a depuração renal do ritonavir é negligível, não se prevê diminuição na depuração total nos doentes com compromisso renal. Para informação específica da dosagem em doentes com compromisso renal, consultar o Resumo das Características do Medicamento do inibidor da protease coadministrado. Ver também secção 4.2.

Com o uso de tenofovir disoproxil fumarato 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



APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

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

#### Interações com outros medicamentos

##### Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral

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

**Inibidores da PDE5:** Deverá ter-se precaução especial ao prescrever sildenafil ou tadalafil no tratamento da disfunção eréctil em doentes tratados com ritonavir. A coadministração de ritonavir com estes medicamentos pode aumentar substancialmente as suas concentrações e pode resultar em reações adversas associadas, como por exemplo hipotensão e ereção prolongada (ver secção 4.5). O uso concomitante de avanafil ou vardenafil com ritonavir é contraindicado. O uso concomitante de sildenafil com ritonavir está contraindicado nos doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

ritonavir. Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético

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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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

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

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

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

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

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

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

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

Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral

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

determinados medicamentos (por ex. alprazolam) os efeitos inibitórios de ritonavir na CYP3A4 podem diminuir ao longo do tempo. Ritonavir possui também elevada afinidade para a glicoproteína P e pode inibir este transportador. O efeito inibitório do ritonavir (com ou sem outros inibidores da protease) na atividade gp-P pode diminuir ao longo do tempo (por ex. digoxina e fexofenadina – ver quadro abaixo “Efeitos do ritonavir nos medicamentos não antirretrovirais”). Ritonavir pode induzir glucuronidação e oxidação pelas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, aumentando desse modo a biotransformação de alguns medicamentos metabolizados por estas vias e pode resultar numa exposição sistémica diminuída a esses medicamentos, a qual pode diminuir ou reduzir o seu efeito terapêutico.

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

#### Medicamentos que afetam os níveis de ritonavir

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

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

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

As interações entre ritonavir e inibidores da protease, medicamentos antirretrovirais além dos inibidores da protease e outros medicamentos antirretrovirais são descritas nos quadros abaixo.

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado(mg)	de	Dose de Ritonavir (mg)	de	Medicamento avaliado	AUC	Cmin
Amprenavir	600 cada 12 h		100 cada 12 h		Amprenavir <sup>2</sup>	↑ 64%	↑ 5 vezes
Ritonavir aumenta os níveis séricos de amprenavir como resultado da inibição da CYP3A4. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia de 600 mg de amprenavir, duas vezes ao dia, com ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia. Ritonavir solução oral não deve ser coadministrado							

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

com amprenavir solução oral em crianças devido ao risco de toxicidade dos excipientes de ambas as formulações. Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de Amprenavir.

Atazanavir	300 cada 24h	100 24h	cada	Atazanavir	↑ 86%	↑	11 vezes
				Atazanavir1	↑ 2 vezes	↑	3-7 vezes
<p>Ritonavir aumenta os níveis séricos de atazanavir como resultado da inibição da CYP3A4. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia de 300 mg de atazanavir, uma vez ao dia, com ritonavir 100 mg, uma vez ao dia, em doentes previamente tratados. Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de Atazanavir.</p>							
Darunavir	600, dose única	100 12 h	cada	Darunavir	↑14 vezes		
<p>Ritonavir aumenta os níveis séricos de darunavir como resultado da inibição da CYP3A. Darunavir deve ser administrado com ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Não foram estudadas doses de ritonavir superiores a 100 mg duas vezes ao dia com darunavir. Para informação adicional, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Prezista.</p>							
Fosamprenavir	700 cada 12h	100 12h	cada	Amprenavir	↑	2.4	↑ 11 vezes
<p>Ritonavir aumentou os níveis séricos de amprenavir (de fosamprenavir) como resultado da inibição da CYP3A4. O fosamprenavir deve ser administrado com ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Os estudos clínicos confirmaram a segurança e eficácia do fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia, com ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia. Não foram estudadas doses de ritonavir superiores a 100 mg, duas vezes ao dia, com fosamprenavir. Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de Fosamprenavir.</p>							
Indinavir	800 cada 12h	100 12h	cada	Indinavir3	↑ 178%		ND
				Ritonavir	↑ 72%		ND
	400 cada 12h	400 12h	cada	Indinavir3	↔		↑ 4 vezes
				Ritonavir	↔		↔
<p>Ritonavir aumenta os níveis séricos de indinavir como resultado da inibição da CYP3A4. Não foram estabelecidas doses apropriadas para esta associação com respeito a segurança e eficácia. O benefício mínimo da potenciação farmacocinética mediada pelo ritonavir é conseguido com doses superiores a 100 mg, duas vezes ao dia. Nos casos de coadministração de ritonavir (100 mg, duas vezes ao dia) e indinavir (800 mg, duas vezes ao dia) deve ter-se precaução, dado que o risco de nefrolíase pode estar aumentado.</p>							

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Nelfinavir	1250 cada 12h	100 cada 12h	Nelfinavir	↑ 20 a 39%	ND
	750, única	500 cada 12h	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔	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 pelo ritonavir é conseguido com doses superiores a 100 mg, duas vezes ao dia.					
Saquinavir	1000 cada 12h	100 cada 12h	Saquinavir4 Ritonavir	↑ 15-vezes ↔	↑ 5-vezes ↔
	400 cada 12h	400 cada 12h	Saquinavir4 Ritonavir	↑ 17-vezes ↔	ND ↔
Ritonavir aumenta os níveis séricos de saquinavir como resultado da inibição do CYP3A4. Saquinavir não deve ser administrado em associação com ritonavir. Ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia com saquinavir 1000 mg, duas vezes ao dia, proporciona uma exposição sistémica a saquinavir durante 24 horas semelhante ou superior à obtida com saquinavir 1200 mg, três vezes ao dia, sem ritonavir.					
Num estudo clínico investigando a interação entre a rifampicina 600 mg uma vez ao dia e saquinavir 1000 mg com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, em voluntários saudáveis, verificou-se após 1 a 5 dias de coadministração, uma toxicidade hepatocelular grave com aumento de transaminases até 20 vezes superior ao limite superior dos valores normais. A combinação saquinavir/ritonavir não deve ser administrada juntamente com rifampicina, devido ao risco de hepatotoxicidade grave.					
Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de Saquinavir.					
Tipranavir	500 cada 12h	200 cada 12h	Tipranavir Ritonavir	↑ 11 vezes ↓ 40%	↑ 29 vezes ND
Ritonavir aumenta os níveis sanguíneos de tipranavir como resultado da inibição da CYP3A. Tipranavir deve ser administrado com doses baixas de ritonavir para assegurar o seu efeito terapêutico. Doses de ritonavir inferiores a 200 mg, duas vezes ao dia, não devem ser usadas com tipranavir porque podem alterar a eficácia da associação. Para informação adicional, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento de Tipranavir.					
ND: Não determinado. 1. Baseado na comparação de estudo cruzado para 400 mg atazanavir, uma vez ao dia.					

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

2. Baseado na comparação de estudo cruzado para 1200 mg amprenavir, duas vezes ao dia.
3. Baseado na comparação de estudo cruzado para 800 mg indinavir, três vezes ao dia.
4. Baseado na comparação de estudo cruzado para 600 mg saquinavir, três vezes ao dia

Interações Medicamentosas – Ritonavir com Medicamentos Antirretrovirais Além dos Inibidores da Protease

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado(mg)	de	Dose de Ritonavir (mg)	de	Medicamento avaliado	AUC	Cmin
Didanosina	200 cada 12h		600 cada 12h, 2 h depois		Didanosina	↓ 13%	↔
<p>Dado que ritonavir é recomendado para ser tomado com alimentos e a didanosina deve ser tomada com o estômago vazio, estes medicamentos devem ser tomados com um intervalo de 2,5 h. Não devem ser necessárias alterações na dose</p>							
Delavirdina	400 cada 8h		600 cada 12h		Delavirdina1 Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
<p>Com base na comparação dos dados históricos, a farmacocinética da delavirdina não pareceu ser afetada pelo ritonavir. Quando usado em associação com delavirdina, pode ser necessária redução na dose de ritonavir.</p>							
Efavirenz	600 cada 24h		500 cada 12h		Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
<p>Quando o efavirenz foi coadministrado com o ritonavir como antirretroviral observou-se uma frequência mais elevada de reações adversas (por ex, tonturas, náuseas, parestesia) e de anomalias laboratoriais (enzimas hepáticas elevadas)</p>							
Maraviroc	100 cada 12 h		100 cada 12 h		Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
<p>Ritonavir aumenta os níveis séricos de maraviroc como resultado da inibição da CYP3A. Maraviroc pode ser administrado com ritonavir para potencializar a exposição ao maraviroc. Para informação adicional, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Celsentri</p>							
Nevirapina	200 cada 12h		600 cada 12h		Nevirapina Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
<p>A coadministração de ritonavir com nevirapina não causou alterações clinicamente relevantes na farmacocinética tanto da nevirapina como do ritonavir</p>							
Raltegravir	400 única		100 cada 12 h		Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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

Zidovudina	200 cada 8h	300 cada 6h	Zidovudina	↓ 25%	ND
Ritonavir pode induzir glucuronidação da zidovudina, resultando em níveis ligeiramente diminuídos de zidovudina. Não deverão ser necessárias alterações nas doses.					
ND: Não determinado					
1. Baseado na comparação de grupos paralelos.					

#### Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados
<b>Antagonista dos Recetores Alfa1 Adrenérgicos</b>				
Alfuzosina	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina, pelo que está contraindicada (ver secção 4.3).			
<b>Derivados Anfetamínicos</b>				
Anfetamina	É possível que Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê aumento nas concentrações de anfetaminas e seus derivados. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir (ver secção 4.4)			
<b>Analgésicos</b>				
Buprenorfina	16, cada 24 h	100, cada 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 importantes 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 o ritonavir é usado em associação com outro inibidor da protease e buprenorfina, o RCM do inibidor da protease coadministrado deve ser revisto relativamente à informação específica da dose.				



APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados							
Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados			
Petidina, propoxifeno	piroxicam,		É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de petidina, piroxicam, e propoxifeno, pelo é contraindicada (ver secção 4.3)				
Fentanil			Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4 pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas de fentanil. Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e adversos (incluindo depressão respiratória) quando o fentanil é administrado concomitantemente com ritonavir.				
Metadona1		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 na 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 pelo ritonavir coadministrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.				
<b>Antiarrítmicos</b>							
Amiodarona, encaínida, propafenona,	bepidilo, flecaínida, quinidina		É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona, bepidilo, encaínida, flecaínida, propafenona, e quinidina, pelo que é ccontraindicada (ver secção 4.3).				
Digoxina		0.5 dose única IV 300 cada 12 h, 3 dias	↑ 86%	ND			
		0.4 dose única oral 200 cada 12 h, 13 dias	↑ 22%	↔			
			Esta interação pode dever-se à modificação da glicoproteína P, do efluxo da digoxina mediado pelo ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador				

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados							
Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados			
farmacocinético. Os níveis aumentados de digoxina observados nos doentes tratados com ritonavir podem diminuir ao longo do tempo (ver secção 4.4)							
<b>Antiasmáticos</b>							
Teofilina 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		
<b>Antineoplásicos</b>							
Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	As concentrações séricas podem aumentar quando coadministrados com ritonavir, resultando em potencial aumento na incidência de reações adversas						
<b>Anticoagulantes</b>							
Rivaroxabano	10, dose única	600 cada 12h	↑ 153%	↑ 55%	A inibição da CYP3A e gp-P causou níveis plasmáticos aumentados e efeitos farmacodinâmicos de rivaroxabano que podem causar um risco aumentado de hemorragia. Portanto, o uso de ritonavir não é recomendado em doentes a receber tratamento com rivaroxaban		
Varfarina S-Varfarina R-Varfarina	5, dose única	400 cada 12h	↑ 9%	↓ 33%	↓ 9%	↔ A indução da CYP1A2 e CYP2C9 causou níveis diminuídos de varfarina, verificando-se pequeno efeito farmacocinético na S-varfarina quando coadministrada com ritonavir. Níveis diminuídos de R-varfarin podem originar redução na anticoagulação, pelo que se recomenda monitorização dos parâmetros de anticoagulação quando a varfarina é coadministrada com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético	
<b>Anticonvulsivantes</b>							
Carbamazepina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas da						

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados							
Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados			
			carbamazepina. Recomenda-se monitorização cuidadosa quando a carbamazepina é administrada concomitantemente com ritonavir.				
Divalproato, lamotrigina, fenitoína			Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral induz oxidação pela CYP2C9 e glucuronidação, pelo que se prevê que diminua as concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou efeitos terapêuticos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir. A fenitoína pode diminuir os níveis séricos de ritonavir				
<b>Antidepressivos</b>							
Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina			É possível que ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê que aumente as concentrações de desipramina, 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 Cmax do metabolito 2-hidroxi diminuíram 15 e 67%, respetivamente. Recomenda-se redução na dose da desipramina quando coadministrada com ritonavir como 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 a trazodona for coadministrada com ritonavir, a associação deve ser usada com precaução, iniciando a trazodona na dose mais baixa e monitorizando a resposta clínica e tolerabilidade.		
<b>Medicamentos usados para o tratamento da gota</b>							
Colquicina			Espera-se que as concentrações de colquicina aumentem				

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados							
Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados			
quando coadministrada com ritonavir.							
<b>Anti-histamínicos</b>							
Astemizol, terfenadina	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3)						
Fexofenadina	Ritonavir pode modificar a glicoproteína P mediada pelo efluxo da fexofenadina, quando administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, resultando em concentrações aumentadas de fexofenadina. Os níveis aumentados de fexofenadina podem diminuir ao longo do tempo, durante a indução.						
Loratadina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas da loratadina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a loratadina é administrada concomitantemente com ritonavir.						
<b>Anti-infecciosos</b>							
Ácido fusídico	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas tanto do ácido fusídico como do ritonavir, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).						
Rifabutina <sup>1</sup> Metabolito desacetil rifabutina	150 por dia 25-O-	500 cada 12h	↑ 4-vezes ↑ 38-vezes	↑ 2.5-vezes ↑ 16-vezes			
Devido ao elevado aumento na AUC da rifabutina, o uso concomitante desta com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral é contraindicado (ver secção 4.3). Pode ser indicada redução na dose de rifabutina para 150 mg três vezes por semana para determinados IPs, quando coadministrada com ritonavir como potenciador farmacocinético. Consultar o Resumo das Características do Medicamento para recomendações específicas. Devem ser consideradas orientações oficiais sobre o tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH.							

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

## Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados
Rifampicina	Embora a rifampicina possa induzir metabolismo do ritonavir, dados limitados indicam que quando são coadministradas doses elevadas de ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) com rifampicina, o efeito adicional indutor da rifampicina (próximo daquele do próprio ritonavir) é insignificante e pode não ter um efeito clínico relevante nos níveis do ritonavir na terapêutica com doses elevadas de ritonavir. Desconhece-se o efeito do ritonavir na rifampicina.			
Voriconazol	200 cada 12h	400 cada 12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 cada 12h	100 cada 12h	↓ 39%	↓ 24%
	O uso concomitante de ritonavir administrado como medicamento antirretroviral e voriconazol está contraindicado, devido a redução nas concentrações de voriconazol (ver secção 4.3). Deve ser evitada a coadministração de voriconazol e ritonavir administrado como potenciador farmacocinético, a não ser que a avaliação do benefício/risco para o doente justifique o uso de voriconazol.			
Atovaquona	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral induz glucuronidação, pelo que se prevê diminuição nas concentrações plasmáticas da atovaquona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando a atovaquona é administrada concomitantemente com ritonavir.			
Claritromicina	500 cada 12h,	200 cada 8h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolito claritromicina	14-OH		↓ 100%	↓ 99%
	Devido à ampla janela terapêutica da claritromicina não deve ser necessária redução na dose em doentes com função renal normal. Doses de claritromicina superiores a 1 g por dia não deverão ser coadministradas com ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Nos doentes com insuficiência renal deverá ser considerada redução na dose: nos doentes com uma depuração da creatinina de 30 a 60 ml/min a dose deve ser reduzida 50%, nos doentes			

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados							
Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados			
			com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/min a dose deve ser reduzida 75%.				
Eritromicina, itraconazol			Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas da eritromicina e itraconazol. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a eritromicina ou itraconazol são administrados concomitantemente com ritonavir.				
Cetoconazol	200 por dia	500 cada 12h	↑ 3,4-vezes	↑ 55%	Ritonavir inibe o metabolismo do cetoconazol mediado pela CYP3A. Devido a uma incidência aumentada de reações adversas hepáticas e gastrointestinais, deverá ser considerada uma redução na dose de cetoconazol quando coadministrado com ritonavir como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético.		
Sulfametoxazol/trimetoprim	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.		
Antipsicóticos / Neurolépticos							
Clozapina, pimozida	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de clozapina ou pimozida, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).						
Haloperidol, risperidona, tioridazina	É possível que o ritonavir administrado como medicamento antirretroviral iniba a CYP2D6, pelo que se prevê aumento nas concentrações de haloperidol, risperidona e tioridazina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir (ver secção 4.3)						
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem. A administração						

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados							
Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados			
concomitante de ritonavir e quetiapina é contraindicada, pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina							
<b>Agonistas<math>\beta</math>2 (longa ação)</b>							
Salmeterol	Ritonavir inibe a CYP3A4 pelo que se prevê um aumento pronunciado nas concentrações plasmáticas de salmeterol. Por conseguinte, não se recomenda o seu uso concomitante.						
<b>Antagonistas dos Canais de Cálcio</b>							
Amlodipina, diltiazem, nifedipina	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas dos antagonistas dos canais de cálcio. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.						
<b>Antagonistas dos recetores da endotelina</b>							
Bosentano	A coadministração de bosentano e ritonavir pode aumentar as concentrações máximas de bosentano no estado estacionário (Cmax) e área sob a curva (AUC).						
<b>Derivados da Cravagem do Centeio</b>							
Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas dos derivados da cravagem do centeio, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).						
<b>Modificadores da motilidade GI</b>							
Cisaprida	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).						
<b>Inibidores da Protease do VHC</b>							
Simeprevir	200 qd	100 q12h	↑ 7,2-vezes	↑ 4,7-vezes	Devido à inibição da CYP3A4, o ritonavir aumenta as concentrações plasmáticas de simeprevir. Não se recomenda a coadministração de ritonavir e simeprevir.		
<b>Inibidores da HMG Co-A Reductase</b>							
Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina,	Os inibidores da HMG-CoA reductase que são altamente dependentes do metabolismo pela CYP3A, tais como a lovastatina e sinvastatina, podem ter as suas concentrações plasmáticas substancialmente aumentadas quando						

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

## Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados
Rosuvastatina, Sinvastatina	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). A atorvastatina é menos dependente do metabolismo pela CYP3A. Embora a eliminação da rosuvastatina não seja dependente da CYP3A, foi descrito um aumento na exposição à rosuvastatina com a administração concomitante de ritonavir. O mecanismo desta interação não é claro, mas pode ser o resultado de inibição do transportador. Quando usadas com ritonavir como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral, devem administrarse as doses mais baixas possíveis de atorvastatina ou rosuvastatina. O metabolismo da pravastatina e fluvastatina não depende da CYP3A e não se esperam interações com ritonavir. Se for recomendado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina.			
<b>Contracetivos Hormonais</b>				
Etinilestradiol	50 µg dose única	500 cada 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).				
Imunosupressores Ciclosporina, tacrolimus, everolimus	Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A4, pelo que se prevê que aumente as concentrações plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus ou everolimus. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.			
<b>Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)</b>				



APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados							
Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados			
Avanafil	50, dose única	600 cada 12h	↑ 13-vezes	↑ 2,4-vezes	O uso concomitante de avanafil com ritonavir é contra-indicado (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 com ritonavir para o tratamento da disfunção erétil administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético deve ser feito com precaução com doses reduzidas não superiores a 10 mg de tadalafil, cada 72 horas, com maior monitorização das reações adversas (ver secção 4.4). Quando o tadalafil é usado concomitantemente com ritonavir em doentes com hipertensão arterial pulmonar, consultar o RCM de tadalafil ou a informação de prescrição.		
Vardenafil	5, dose única	600 cada 12h	↑ 49-vezes	↑ 13-vezes	O uso concomitante de vardenafil com ritonavir é contra-indicado (ver secção 4.3).		
<b>Sedativos/hipnóticos</b>							
Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por via oral e parentérica e triazolam	É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3). Midazolam é extensamente metabolizado pelo CYP3A4. A coadministração com ritonavir pode causar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Não se realizou nenhum estudo de interação medicamentosa para a coadministração de						

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados							
Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados			
	<p>ritonavir com benzodiazepinas. Com base em informação referente outros inibidores da CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas do midazolam aumentem significativamente quando o midazolam é administrado por via oral. Por conseguinte, ritonavir não deve ser coadministrado com midazolam administrado por via oral (ver secção 4.3), no entanto deve usar-se de precaução ao coadministrar ritonavir com midazolam administrado por via parentérica. A informação relativa ao uso concomitante de midazolam administrado por via parentérica com outros inibidores da protease sugere um possível aumento de 3-4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam.</p> <p>Se ritonavir for coadministrado com midazolam administrado por via parentérica, a administração deverá ser feita numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou em local semelhante, de modo a garantir uma monitorização clínica rigorosa e gestão médica adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.</p>						
Triazolam	0.125 dose única	200, 4 doses	> 20 vezes	↑ 87%			
	<p>É possível que a coadministração de ritonavir resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de triazolam, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).</p>						
Petidina Metabolito norpetidina	50 dose única oral	500 cada 12h	↓ 62% ↑ 47%	↓ 59% ↑ 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 do alprazolam foi inibido após a introdução de</p>						

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

## Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados
<b>Esteroides</b>				
Propionato de fluticasona spray nasal aquoso	200 µg, uma vez dia	100 cada 12h	↑ ~350-vezes	↑ ~25-vezes
Dexametasona	<p>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. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de ritonavir administrado como medicamento antirretroviral ou como potenciador farmacocinético a não ser que o potencial benefício supere o risco de efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deverá ser considerada uma redução na dose do glucocorticoide com monitorização cuidadosa dos efeitos sistémicos e locais ou a substituição por um glucocorticoide que não seja substrato da CYP3A4 (por ex. beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, pode ser necessária redução progressiva da dose por um período de tempo mais longo.</p> <p>Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético ou como medicamento antirretroviral inibe a CYP3A, pelo que se prevê aumento nas concentrações plasmáticas da dexametasona. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a dexametasona é administrada concomitantemente com ritonavir.</p>			
Prednisolona	20	200 cada 12h	↑ 28%	↑ 9%
<p>Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a prednisolona é administrada concomitantemente com ritonavir. A AUC do metabolito prednisolona aumentou 37 a 28 %, respetivamente, após 4 e 14 dias com ritonavir.</p>				

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

#### Efeitos do Ritonavir nos Medicamentos Não Antirretrovirais Coadministrados

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Efeito na AUC dos Medicamentos Coadministrados	Efeito na Cmax dos Medicamentos Coadministrados
ND: Não determinado				
1. Baseado na comparação de um grupo paralelo				
2. Sulfametoxazol foi coadministrado com trimetoprim.				

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

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

Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético

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

Inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos recetores H2: os inibidores da bomba de prótons 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 do ritonavir como potenciador farmacocinético, apesar de uma ligeira alteração na exposição (cerca de 6-18 %).

Foram notificados casos pós-comercialização que indicam uma eventual interação entre medicamentos que contêm ritonavir e levotiroxina. A hormona estimuladora da tiroide (TSH) deve ser monitorizada nos doentes tratados com levotiroxina pelo menos durante o primeiro mês após o início e/ou interrupção do tratamento com ritonavir.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Fertilidade

Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de ritonavir na fertilidade.

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

## Gravidez

Um número limitado (> 800) de mulheres grávidas foram expostas a ritonavir durante a gravidez; um número muito limitado (< 300) foram expostas durante o primeiro trimestre de gravidez. Estes dados referem-se largamente a exposições nas quais o ritonavir foi usado com terapêutica concomitante, não nas doses terapêuticas de ritonavir mas em doses mais baixas como um potenciador farmacocinético de outros IPs. Estes dados limitados não mostram qualquer aumento na percentagem de malformações relativamente às percentagens observadas nos sistemas de vigilância de malformações na população geral. Os dados em animais demonstraram toxicidade na reprodução (ver 5.3). O uso de ritonavir pode ser considerado na gravidez apenas quando os benefícios prevalecerem sobre o risco para o feto.

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

## Amamentação

Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano. A excreção no leite não foi avaliada nos estudos em animais, no entanto, um estudo em ratos mostrou alguns efeitos no desenvolvimento dos recém-nascidos durante a lactação que são compatíveis com a excreção de ritonavir no leite dessa espécie. As mulheres infetadas pelo VIH não deverão amamentar a fim de evitar a transmissão do VIH aos recém-nascidos.

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O facto de sonolência e tonturas serem efeitos adversos conhecidos, isso deverá ser tomado em consideração na condução de veículos e na utilização de máquinas.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

#### Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético

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

#### Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral

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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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

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, lipodistrofia adquirida, 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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

		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 (TEN)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Atralgia e dor nas costas
	Frequentes	Miosite, rabdomiólise, mialgia, miopatia/CPK aumentado
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Micção aumentada, insuficiência renal (por ex. oligúria, creatinina elevada)
	Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda
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.



APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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.

A terapêutica de associação antirretroviral está associada à redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes com VIH, incluindo a perda de gordura facial subcutânea e periférica, aumento da gordura visceral e intra-abdominal, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (cachaço de búfalo).

A terapêutica de associação antirretroviral está associada a anomalias metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactacidemia (ver secção 4.4).

#### Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem 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).

#### 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 dos contactos abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1.1. Medicamentos anti-infecciosos. Antivíricos. Atirretrovirais. Inibidores da protease. Código ATC: J05AE03

Ritonavir administrado como potenciador farmacocinético

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

Ritonavir administrado como medicamento antirretroviral

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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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

#### Efeitos no eletrocardiograma

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

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

#### Resistência

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

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

#### Resultados clínicos de farmacodinâmica

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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

### Uso em Adultos

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

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

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

### Uso em Pediatria

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

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

A resposta foi semelhante em ambos os regimes de tratamento e grupos etários.

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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção:

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

Os parâmetros de farmacocinética observados com vários esquemas de dosagem de ritonavir isolado são apresentados no quadro abaixo.

### Regime de Administração de Ritonavir

	100 mg 1xdia	100 mg 2xdia <sup>1</sup>	200 mg 1xdia	200 mg 2xdia	600 mg 2xdia
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>vale</sub> (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 ou 24</sub> (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>1/2</sub> (h)	~5	~5	~4	~8	~3 a 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2,	8,8 ± 3,2

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

### Efeitos dos alimentos na absorção oral:

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

### Distribuição:

O volume de distribuição aparente (V<sub>B/F</sub>) de ritonavir é de aproximadamente 20 - 40 l após uma dose única de 600 mg. Verificou-se que a ligação do ritonavir às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 98 - 99 % e é constante no intervalo das concentrações de 1,0 -

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

100 µg/ml. O ritonavir liga-se quer à glicoproteína ácida alfa-I humana (AAG), quer à albumina do soro humano (HSA), com afinidades comparáveis.

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

#### Metabolismo:

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

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

#### Eliminação:

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

Populações especiais: Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na AUC e Cmax entre indivíduos do sexo masculino e feminino. Os parâmetros farmacocinéticos do ritonavir não foram associados de forma estatisticamente significativa ao peso corporal ou massa corporal magra.

As exposições plasmáticas ao ritonavir em doentes com 50 – 70 anos de idade quando receberam 100 mg em associação com lopinavir ou em doses mais elevadas, sem outros inibidores da protease, são semelhantes às observadas em adultos mais jovens.

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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

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

Crianças: Os parâmetros de farmacocinética do ritonavir, em fase de equilíbrio, foram avaliados em crianças com mais de 2 anos infetadas pelo VIH que foram tratadas com doses desde 250 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, até 400 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia. As concentrações de ritonavir obtidas após 350 a 400 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, em crianças, foram comparáveis às obtidas nos adultos tratados com 600 mg (aproximadamente 330 mg/m<sup>2</sup>), duas vezes ao dia.

Nos vários grupos de dosagem, a depuração oral do ritonavir (CL/F/m<sup>2</sup>) foi aproximadamente 1,5 a 1,7 vezes mais rápida nas crianças com mais de 2 anos de idade do que nos adultos.

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

testicular retardada) ocorreu, principalmente, com uma dose tóxica materna. A toxicidade sobre o desenvolvimento nos coelhos (letalidade embrionária, tamanho reduzido das ninhadas e redução no peso dos fetos) ocorreu com uma dose tóxica materna.

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

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Comprimido:

Copovidona

Sorbitano, laurato

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

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.



APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de elevada densidade (HDPE) com tampas de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 30 ou 120 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

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

Registo nº 5678123 no INFARMED I.P. (30 comprimidos)  
Registo nº 5678131 no INFARMED I.P. (120 comprimidos)

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

Data da primeira autorização: 06 de abril de 2016.

#### 10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO