Ritonavir Tabletas Recubiertas
100 mg

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada tableta recubierta contiene:
Ritonavir USP 100 mg

Lista de excipientes

Copovidona, Sorbitan Monolaurate, Dióxido de silicio coloidal, cloruro de sodio, Fumarato de sodio estearílico, película {Hipromelosa, Dióxido de titanio, polietilenglicol 400, Hidroxipropil celulosa, óxido de hierro amarrillo, Talco, polietilenglicol 3350, Polisorbato 80, Sílice coloidal anhidra}

Indicaciones terapéuticas

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

Posología y forma de administración

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

Ritonavir comrprimidos se administra vía oral y se debe tomar preferentemente con alimento.

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

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

Uso en adultos:

Amprenavir 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día
Atazanavir 300 mg diarios con 100 mg diarios de ritonavir
Fosamprenavir 700 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día
Lopinavir 400 mg co-formulado con 100 mg de ritonavir dos veces al día
Saquinavir 1000 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día
Tipranavir 500 mg dos veces al día con 200 mg de ritonavir dos veces al día
Darunavir 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día

Uso en pediatría: Se recomienda el uso de lopinavir co-formulado junto con ritonavir en niños a partir de 2 años de edad. Para mayor información sobre las recomendaciones de dosificación, consulte la ficha técnica de otros inhibidores de proteasa aprobados para la co-administración junto con ritonavir.

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

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

Ritonavir dosificado como agente antirretroviral

Adult use: La dosis recomendada de Ritonavir tabletas es de 600 mg (6 tabletas), dos veces al día, por vía oral.

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

Uso en pediatría (niños de 2 años en adelante): La dosis recomendada de Ritonavir tabletas es 350 mg/m^2 dos veces al día, por vía oral, sin sobrepasar 600 mg dos veces al día. Se debe iniciar el tratamiento con 250 mg/m^2 y aumentar la dosis cada 2 ó 3 días a intervalos de 50 mg/m^2 dos veces al día.

Para niños de mayor edad y para la dosis de mantenimiento es posible sustituir la solución oral por las tabletas.

Conversión de la dosis de solución oral a tabletas para niños

Dosis de la solución oral	Dosis de las tabletas
175 mg (2,2 ml) dos veces al día	200 mg por la mañana y 200 mg por la noche
350 mg (4,4 ml) dos veces al día	400 mg por la mañana y 300 mg por la noche
437,5 mg (5,5 ml) dos veces al día	500 mg por la mañana y 400 mg por la noche
525 mg (6,6 ml) dos veces al día	500 mg por la mañana y 500 mg por la noche

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ritonavir en niños menores de 2 años.

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

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

Poblaciones especiales: Los datos farmacocinéticos indicaron que no es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes.

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

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

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

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

Clase terapéutica	Medicamento	Motivo de la contraindicación
Aumento de los niveles del medicamento concomitante		
Antagonista de adrenoreceptores α_1	Alfuzosina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina que puede producir hipotensión severa.
Analgésicos	Meperidina, piroxicam, propoxifeno	Aumento de las concentraciones plasmáticas de normeperidina, piroxicam y propoxifeno. Consecuente aumento del riesgo de depresión respiratoria grave o alteraciones hematológicas, u otras reacciones adversas graves de estos agentes.
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, encainida, flecainida, propafenona, quinidina.	Aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, encainida, flecainida, propafenona, quinidina. Por lo cual, aumenta el riesgo de arritmias u otras reacciones adversas graves de estos agentes.
Antibiótico	Ácido fusídico	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico y ritonavir.
Antifúngicos	Voriconazol	El uso concomitante de ritonavir (400 mg dos veces o más al día) y el voriconazol está contraindicado debido a un descenso en las concentraciones plasmática de voriconazol y una posible pérdida del efecto.
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina. Consecuente aumento del riesgo de sufrir arritmias graves provocadas por estos agentes.
Antimicobacterianos	Rifabutina	Uso concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral (600 mg dos veces al día) y rifabutina debido a un aumento de las concentraciones séricas de rifabutina y el riesgo de reacciones adversas graves incluyendo uveítis. Las recomendaciones de uso de ritonavir dosificado como potenciador farmacocinética con rifabutina se indica en – Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones.
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Clozapina, pimocida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina y pimozida. Consecuente aumento del riesgo de alteraciones hematológicas graves, u otras reacciones adversas graves debido a estos agentes.
Derivados del cornezuelo del centeno	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos que producen toxicidad aguda, incluyendo vasoespasmo e isquemia.
Agente que actúa sobre la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Consecuente aumento del riesgo de aparición de arritmias graves debidas a este agente.
Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina; Consecuente aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis.
Sedantes, hipnóticos	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam vía oral, y triazolam	Aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam vía oral y triazolam. Consecuente aumento del riesgo de sedación excesiva y depresión respiratoria causada por estos agentes. (Para la prudencia en administracion de midazolam por via parenteral, ver sección– Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones.)
Descenso del nivel de ritonavir		
Preparados a base de especies vegetales medicinales	Hipérico	Preparado vegetal que contengan raíz de hipérico (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo del descenso plasmático de la concentración y eficacia de ritonavir.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con patologías preexistentes

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

Los pacientes deben ser advertidos de que la actual terapia antirretroviral no ha demostrado prevenir el riesgo de la transmisión del VIH a las personas a través de la sangre o relaciones sexuales. Se deben continuar utilizando las precauciones adecuadas.

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

Dosificación de ritonavir como agente retroviral o como potenciador farmacocinético

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

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

Diabetes mellitus e hiperglucemia: Se han notificado nuevas apariciones de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de diabetes mellitus ya existentes en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos de estos pacientes se produjo hiperglucemia severa en algunos casos asociada a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaron factores clínicos de confusión, algunos de los cuales necesitaron tratamiento con agentes que estaban asociados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada está asociada con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos efectos se desconocen en la actualidad. El conocimiento sobre el mecanismo de acción es incompleto. Existe la hipótesis de que puede existir una conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa así como la lipoatrofia y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. Se ha relacionado un alto riesgo de lipodistrofia con factores individuales como la edad avanzada, y con factores relativos al medicamento tales como larga duración del tratamiento antirretroviral y alteraciones metabólicas asociadas. El examen médico debe incluir la evaluación de los signos físicos de la redistribución de la grasa. Deben tenerse en cuenta los niveles de lípidos séricos y la glucosa en ayunas. Las alteraciones lipídicas deben tratarse de forma adecuada a su clínica.

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

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

Enfermedad hepática: No se debe administrar ritonavir a pacientes con la función hepática descompensada. Para pacientes con insuficiencia hepática grave estable (Child Plug Grado C) sin descompensación ver el sección arriba en Posología y forma de administración (Insuficiencia hepática). Los pacientes con hepatitis crónica B o C y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar la información relevante del producto para estos medicamentos.

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

Insuficiencia renal: Como el aclaramiento renal del ritonavir es insignificante, no se espera un descenso del aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Para una información más detallada sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal, ver la ficha técnica del inhibidor de proteasa co-administrado.

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

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

Interacciones con otros medicamentos

Dosificación de ritonavir como agente antirretroviral

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

Inhibidores de la PDE5: Deberá prestarse especial atención cuando se prescriba sildenafilo, tadalafilo vardenafilo en pacientes que estén tomando ritonavir. De la co-administración de ritonavir con estos medicamentos se espera un aumento sustancial de sus concentraciones y como resultado reacciones adversas asociadas tales como hipotensión y erección prolongada.

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

Digoxina: Deberá prestarse especial atención cuando se prescribe ritonavir con digoxina, ya que de la co-administración se espera un aumento de los niveles de digoxina. El aumento de los niveles de digoxina puede disminuir con el tiempo.

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

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

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

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

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

Ritonavir dosificado como potenciador farnacocinético

Los perfiles de interacción de los inhibidores de la proteasa co-administrados con dosis bajas de ritonavir, dependen del inhibidor de la proteasa VIH co-administrado en concreto.

Para ver una descripción de los mecanismos y los posibles mecanismos que contribuyen al perfil de interacción de los inhibidores de proteasa, ver sección – Interacción con otras medicamentos y otras formas de interacciones. Ver también la Ficha técnica del inhibidor de la proteasa potenciado específico.

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

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

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

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

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

Atazanavir: No se ha evaluado clínicamente la co-administración de atazanavir y ritonavir a dosis superiores a 100 mg diarios. El uso de dosis mayores de ritonavir puede alterar el perfil de seguridad de atazanavir (efectos cardiacos, hiperbilirrubinemia) y por tanto, no está recomendado.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral

Ritonavir posee una afinidad elevada por diversas formas isoméricas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación con el siguiente orden: CYP3A4>CYP2D6. La administración concomitante de Ritonavir junto con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A puede producir un aumento en las concentraciones plásmaticas de estos medicamentos, lo que puede aumentar o prolongar su efecto y la aparcicón de reacciones adversas. Para determinados medicamentos (e.j. alprazolam) el efecto inhibitorio del ritonavir sobre CYP3A4 puede disminuir con el tiempo. Ritonavir también tiene una afinidad elevada por la glicoproteina P y puede inhibir este transportador. El efecto inhibitorio de ritonavir (con o sin otros inhibidores de la proteasa) sobre la actividad de la glicoproteina P puede disminuir con el tiempo (ej. digoxina y fexofenadina-ver la tabla que se muestra a continuación "Efectos del ritonavir sobre medicamentos no antirretrovirales". Ritonavir puede inducir la oxidación y glucuronidación mediante la activación de CYP1A2, CYP2C8, CYO2C9 y CYP2C19 incrementado de ese modo la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías, y por tanto puede producir una disminución en la exposicion sistémica a tales medicamentos, lo cual puede producir una disminución o acortamiento del efecto terapeútico.

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

Medicamentos que afectan a los niveles de ritonavir

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

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

Medicamentos que están afectados por el uso de ritonavir

Se relacionan las interacciones entre ritonavir y los inhibidores de proteasa, agentes antirretrovirales distintos a los inhibidores de proteasa y otros medicamentos no antirretrovirales en la siguiente tabla:

Interacciones con otros medicamentos – Ritonavir con inhibidores de proteasa

Medicamento Co-administrado	Dosis del medicamento co-administrado (mg)	Dosis de Ritonavir (mg)	Fármaco Evaluado	AUC	C_{min}
Amprenavir	600/12h	100/12h	Amprenavir[2]	↑ 64%	↑ 5 veces
	Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Los ensayos clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de 600 mg de amprenavir dos veces al día en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día. No debe administrarse Ritonavir solución oral junto con solución oral de amprenavir a niños debido al riesgo de la toxicidad de los excipientes de ambas formulaciones. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de Agenerase.				
Atazanavir	300/24h	100/24h	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11 veces
			Atazanavir[1]	↑ 2 veces	↑ 3-7 veces
	Ritonavir aumenta los niveles séricos de atazanavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Los ensayos clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de 300 mg de atazanavir una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes con tratamientos experimentados. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de Reyataz.				
Darunavir	600, dosis única	100/12h	Darunavir	↑ 14 veces	
	Ritonavir produce un aumento de los niveles plasmáticos de darunavir al inhibir el CYP3A. Darunavir se debe administrar junto con ritonavir para asegurar su efecto terapeutico. No se ha estudiado la administración conjuntade darunavir junto con dosis de ritonavir superiores a 100 mg dos veces al día. Para mayor información consultar la ficha técnica de Prezista.				
Fosamprenavir	700/12h	100/12h	Amprenavir	↑ 2,4 veces	↑ 11 veces
	Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir (a partir de fosamprenavir) como resultado de la inhibición de CYP3A4. Debe administrarse ritonavir junto con fosamprenavir para garantizar el efecto terapéutico. Los ensayos clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día. No se han estudiad los efectos de una dosis superior a 100 mg de ritonavir dos veces al día con fosamprenavir. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de Telzir.				
Indinavir	800/12h	100/12h	Indinavir[3] Ritonavir	↑ 178% ↑ 72%	ND ND
	400/12h	400/12h	Indinavir[3] Ritonavir	↔ ↔	↑ 4 veces ↔
	Ritonavir aumenta los niveles séricos de indinavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. No se han establecido dosis adecuadas para esta combinación con respecto a la seguridad y eficacia. Se ha conseguido un beneficio mínimo de la potenciación farmacocinética mediada por ritonavir a dosis superiores a 100 mg dos veces al día. En casos de co-administración de ritonavir (100 mg dos veces al día) e indinavir (800 mg dos veces al día) debe garantizarse precaución ya que puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis.				
Nelfinavir	1250/12h	100/12h	Nelfinavir	↑ 20 a 39%	ND
	750, (una vez)	500/12h	Nelfinavir	↑ 152%	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir aumenta los niveles séricos de nelfinavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. No se han establecido dosis adecuadas para esta combinación con respecto a la seguridad y eficacia. Se ha conseguido un beneficio mínimo de la potenciación farmacocinética mediada por ritonavir a dosis superiores a 100 mg dos veces al día.				
Saquinavir	1000/12h	100/12h	Saquinavir[4]	↑ 15-veces	↑ 5-veces
			Ritonavir	↔	↔
	400/12h	400/12h	Saquinavir[4]	↑ 17- veces	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir aumenta los niveles séricos de saquinavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Sólo debe administrarse saquinavir en combinación con ritonavir. 100 mg de ritonavir dos veces al día con 1000 mg de saquinavir dos veces al día proporciona una exposición sistémica a saquinavir de alrededor de 24 h que es similar o superior a aquella obtenida tras la administración de 1200 mg de saquinavir tres veces al día y en ausencia de ritonavir. En un ensayo clínico en el que se estudió la interacción de 600 mg de rifampicina diarios y 1000 mg de saquinavir junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día en voluntarios sanos, se detectó hepatotoxicidad celular grave con elevación de las transaminasas hasta más de 20 veces el límite superior normal después de un periodo de 1 a 5 días de administración. Debido al riesgo de hepatotoxicidad grave, no se debe administrar saquinavir/ritonavir junto con rifampicina. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de Invirase o Fortovase.				
Tipranavir	500/12h	200/12h	Tipranavir	↑ 11 veces	↑ 29 veces
			Ritonavir	↓ 40%	ND
	Ritonavir produce un aumento de los niveles plamáticos de tripanavir al inhibir el CYP3A. Tipranavir debe administrarse en combinación con una dosis baja de ritonavir para garantizar el efecto terapéutico. No se deben utilizar dosis de ritonavir inferiores a 200 mg dos veces al día con tipranavir ya que pueden alterar la eficacia de la combinación. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de Aptivirus.				

ND: No determinado.

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

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

Medicamento co-administrado	Dosis del medicamento co-administrado (mg)	Dosis de Ritonavir (mg)	Fármaco evaluado	AUC	C_{min}
Didanosina	200/2h	600/12h 2 h después	Didanosina	↓ 13%	↔
	Como se recomienda que ritonavir se tome con alimento y didanosina debe tomarse en ayunas, las dosis deben tomarse con una separación de 2,5 h. No debería ser necesario realizar modificaciones de la dosis.				
Delavirdina	400/h	600/12h	Delavirdina[1]	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
	Basándonos en datos históricos, no parece que ritonavir modifique la farmacocinética de la delavirdina. Cuando se utiliza en combinación con delavirdina, puede considerarse una reducción de la dosis de ritonavir.				
Efavirenz	600/24h	500/12h	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
	Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (e.j. mareo, náuseas, parestesia) y de alteraciones analíticas (elevación de enzimas hepáticas) cuando se co-administra efavirenz con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.				
Maraviroc	100/12h	100/12h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
	Ritonavir produce un aumento de los niveles plasmáticos de maraviroc al inhibir el CYP3A. Se puede administrar maraviroc junto con ritonavir para conseguir un aumento en la exposición a maraviroc. Para mayor información, consultar la ficha técnica de Celsentri.				
Nevirapine	200/12h	600/12h	Nevirapine	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
	La co-administración de ritonavir y nevirapina no produce ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de ninguno de ellos, nevirapina o ritonavir.				
Zidovudina	200/8h	300/6h	Zidovudina	↓ 25%	ND
	Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, resultando en un ligero descenso de los niveles de zidovudina. No debería ser necesario realizar modificaciones en la dosis.				

ND: No determinado

1. En base a un grupo de control paralelo.

Efecto del ritonavir co-administrado con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento co-administrado	Dosis del medicamento co-administrado (mg)	Dosis de Ritonavir (mg)	Efecto en AUC del medicamento co-administrado	Efecto en C_{max} del medicamento co-administrado
Antagonistas adrenérgicos α_1				
Alfuzosina	La co-admnistración con ritonavir es probable que aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina y por tanto está contraindicada.			
Derivados de la anfetamina				
Anfetamina	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que produzca la inhibición de CYP2D6 y se espera un aumento de la concentración de anfetamina y sus derivados. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos terapéuticos y las reacciones adversas durante la co-administración de anfetamina o sus derivados y ritonavir dosificado como agente antirretroviral.			
Analgésicos				
Buprenorfina,	16/24h	100/12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina,			↑ 33%	↑ 108%
Metabolitos del glucurónido			↔	↔
	En la población de pacientes tolerantes a opiodes el incremento de los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no produce cambios farmacodinámicos clínicamente significativos. Por lo que, no es necesario un ajuste de la dosis de buprenorfina ni de ritonavir cuando se prescriben los dos juntos. Si se utiliza ritonavir en combinación con otro inhibidor de la proteasa y con brupenorfina, se debe consultar la ficha técnica del inhibidor de la proteasa para obtener información específica de dosificación.			
Meperidina, piroxicam, Propoxifeno	La co-administración con ritonavir es probable que aumente las concentraciones plasmáticas de meperidina, piroxicam y propoxifeno por lo que está **contraindicada**.			
Fentanilo	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones dversas cuando se co-administre fentanilo con ritonavir.			
Metadona[1]	5, dosis única	500/12h	↓ 36%	↓ 38%
	Cuando se co-administre metadona con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral puede ser necesario un aumento de la dosis de metadona debido a la inducción de la glucuronidación. Se debe considerar un ajuste de la dosis basándose en la respuesta clínica de los pacientes al tratamiento con metadona.			
Morfina	Los niveles de morfina pueden disminuir debido a inducción de la glucuronidación por la co-administración con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético.			
Antiarrítmicos				
Amiodarona, bepridil, encainida, flecainida, propafenona, quinidina	La co-administración con ritonavir es probable que aumente las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, encainida, flecainida, propafenona y quinidina por lo que está contraindicada			
Digoxina	0,5 dosis única IV	300/12h, 3 días	↑ 86%	ND
	0,4 dosis única oral	200/12 h, 13 días	↑ 22%	↔
	Esta interacción puede ser debida a la modificación de la glicoproteina P producido por ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. El incremento de los niveles de digoxina observado en pacientes que recibían ritonavir puede disminuir en el tiempo por desarrollo de la inducción.			
Antiasmáticos				
Teofilina[1]	3 mg/kg/8h	500/12h	↓ 43%	↓ 32%
	Puede necesitarse un aumento de la dosis de teofilina cuando se co-administre con ritonavir, debido a la inducción de CYP1A2.			
Anticancerígenos				
Vincristina, vinblastina	Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden verse aumentadas cuando se co-administran con ritonavir, lo que puede producir un aumento de la incidencia de efectos adversos.			
Anticoagulantes				
Warfarina	5, dosis única	400/12h		
S-warfarina			↑ 9%	↓ 9%
R-warfarina			↓ 33%	↔
	Cuando se co-administran con ritonavir, la inducción de CYP1A2 y CYP2C9 produce un descenso de R-warfarina y un ligero-efecto farmacocinético en la S-warfarina. El descenso de los niveles de Rwarfarina puede conducir a reducir la anticoagulación, por lo que se recomienda monitorizar los parámetros anticoagulantes cuando la warfarina se co-administre con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético.			
Anticonvulsivantes				
Carbamazepina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe la CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se co-administren ritonavir y carbamazepina.			
Divalproex, lamotrigina, fenitoína	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral induce la oxidación mediante la activación de CYP2C9 y la glucuronización y como resultado se espera una disminución de las concentraciones plasmáticas de anticonvulsivantes. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de estos medicamentos o de sus efectos terapéuticos cuando se co-administran con ritonavir. La fenitoína puede disminuir los niveles séricos de ritonavir.			
Antidepresivos				
Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina	Cuando se administra ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que inhiba a CYP2D6 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de desipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se co-administran estos medicamentos con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.			
Desipramina	100, dosis única oral	500/12h	↑ 145%	↑ 22%
	La AUC y la C_{max} del metabolito 2-hidroxi disminuyeron un 15% y un 67%, respectivamente. Se recomienda la reducción de la dosis de desipramina cuando se co-administra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.			

Trazodona	50, dosis única	200/12h	↑ 2,4- veces	↑ 34%
	Se detectó un aumento de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con trazodona cuando se co-administró con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético. Si se co-administran trazodona y ritonavir se debe utilizar esta combinación con precaución, iniciando el tratamiento de trazodona con la dosis mínima y monitorizando la respuesta clínica y la tolerabilidad.			
Antihistamínicos				
Astemizol, terfenadina	La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina por lo que está contraindicada.			
Fexofenadina	La administración de ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético puede modificarle al eflujo de fexofenadina mediado por la glicoproteina P, lo que produce un aumento de la concentración de fexofenadina. El aumento de los niveles de fexofenadina puede disminuir con el tiempo por el desarrollo de la inducción.			
Loratadina	La administración de ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe a CPY3A y como resultado se espera el aumento de la concentración plasmática de loratadina. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se co-administren loratadina y ritonavir.			
Antiinfeccciosos				
Ácido fusídico	La co-administración con ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas tanto de ácido fusídico como de ritonavir por lo que su administración conjunta está **contraindicada**.			
Rifabutina 1	150 diarios	500/12h,	↑ 4-veces	↑ 2,5-veces
Metabolito 25-O-desacetil Rifabutina			↑ 38-veces	↑ 16-veces
	Debido al gran aumento de la AUC de la rifabutina producido cuando se co-administra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral, la co-administración de estos productos está contraindicada. Cuando ritonavir se co-administre dosificado como potenciador farmacocinético con determinados inhibidores de proteasa puede estar indicada la reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg tres veces por semana. Para recomendaciones específicas, consultar la ficha técnica del inhibidor de proteasa co-administrado. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el tratamiento adecuado de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH.			
Rifampicina	Aunque la rifampicina puede inducir el metabolismo de ritonavir, datos limitados indican que cuando se co-administran dosis altas de ritonavir (600 mg dos veces al día) y rifampicina, el efecto inductor adicional de la rifampicina (cercano al que produce el ritonavir por sí mismo) es pequeño y puede que no tenga un efecto clínicamente relevante en los niveles de ritonavir en terapia a dosis altas. Se desconoce efecto de ritonavir sobre rifampicina.			
Voriconazol	200/12h	400/12h	↓ 82%	↓ 66%
	200/12h	100/12h	↓ 39%	↓ 24%
	El uso concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral y voriconazol está contraindicado debido a la reducción de las concentraciones de voriconazol. Debe evitarse la co-administración de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético a menos que una valoración del beneficio / riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.			
Atovacuona	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral induce la glucuronidación y como resultado se espera un descenso de las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los niveles séricos o los efectos terapéuticos cuando se administre concomitantemente atovacuona con ritonavir.			
Claritromicina	500/12h	200/8h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolito de 14-OH claritromicina			↓ 100%	↓ 99%
	Debido a la amplia ventana terapéutica e la claritromicina no es necesaria una disminución de la dosis en pacientes con función renal normal. No se deben co-administrar dosis superiores de 1 g al día de claritromicina con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. En los pacientes con insuficiencia renal, debe considerarse una reducción de la dosis de claritromicina: para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min la dosis debe reducirse un 50%, para pacientes con el aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min la dosis debe reducirse un 75%.			
Eritromicina, itraconazol	El ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de eritromicina e itraconazol. Se recomienda una monitorización cuidadosa del efecto terapéutico y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se co-administran con ritonavir.			
Ketoconazol	200 diarios	500/12h	↑ 3,4-veces	↑ 55%
	Ritonavir inhibe el metabolismo mediado por CYP3A del ketoconazol. Debido a un aumento de la incidencia de las reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, se debe considerar una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se co-administre con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético.			
Sulfametoxazol/Trimetoprim[2]	800/160 dosis única	500/12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	No se requiere una modificación de las dosis de sulfametoxazol/ trimetoprim durante la terapia concomitante con ritonavir.			
Antipsicóticos/Neurolépticos				
Clozapina, pimozida	La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina y pimozida por lo que está contraindicada.			
Haloperidol, risperidona, Tioridazina	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que inhiba CYP2D6 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se co-administren estos medicamentos con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.			
Antagonistas de los canales de calcio				
Amlodipina, diltiazem, nifedipina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se co-administren estos medicamentos con ritonavir.			
Derivados ergotamínicos				
Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos por lo que está contraindicada.			
Agentes que actúan sobre la motilidad gastrointestinal				
Cisaprida	La co-administración con ritonavir es probable produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida por lo que está contraindicada			
Inhibidores de la HMG Co-reductasa				
Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina	Los inhibidores de la HMG-Co-reductasa como lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes del metabolismo por CYP3A, se espera que presenten un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se co-administren con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. El aumento de las concentraciones de lovastatina y simvastatina puede predisponer a los pacientes a miopatías, incluyendo rabdomiolisis, la co-administración con ritonavir está contraindicada. La atorvastatina es menos dependiente del metabolismo por CYP3A. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende de CYP3A, se ha observado un incremento de la exposición a rosuvastatina cuando se administra junto con ritonavir. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede deberse a la inhibición del sistema de transporte. Cuando se co-administre con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de provastatina y fluvastatina es independiente de CYP3A, y no se esperan interacciones con ritonavir. En caso de que esté indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-Co-reductasa se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina.			
Hormonas anticonceptivas				
Etinil estradiol	50 µg dosis única	500/12h	↓ 40%	↓ 32%
	Debido a la reducción de las concentraciones de etinil estradiol, cuando se co-administra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, se debe considerar la utilización de métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales. Es probable que ritonavir cambie el perfil de sangrado uterino y reduzca la efectividad de los anticonceptivos que contienen estradiol.			
Inmunosupresores				
Ciclosporina, tacrolimus, everolimus	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y resulta esperable el aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se co-administren estos medicamentos con ritonavir.			
Inhibidores de la fosfodiesterasa				
Sildenafilo	100, dosis única	500/12h	↑ 11-veces	↑ 4-veces
	No se recomienda el uso concomitante de sildenafilo con ritonavir agente antirretroviral o potenciador farmacocinético y en ningún caso deberá superarse una dosis de 25 mg en 48 h. El uso concomitante de sildenafilo y ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.			
Tadalafilo	20, dosis única	200/12 h	↑ 124%	↔
	Se debe tener cuidado con el uso concomitante de tadalafilo y ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Deberán utilizarse dosis reducidas de tadalafilo no superiores a 10 mg cada 72 h y aumentar la monitorización de las reacciones adversas.			
Vardenafilo	5, dosis única	600/12 h	↑ 49- veces	↑ 13- veces
	Se debe tener cuidado con el uso concomitante de vardenafilo y ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Deberán utilizarse dosis de vardenafilo no superiores a 2,5 mg cada 72 h y aumentar la monitorización de las reacciones adversas.			
Sedantes/Hipnóticos				
Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam por vía oral y parenteral, y triazolam	La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam y triazolam por lo que está contraindicada. Midazolam se metaboliza ampliamente por CYP3A4. La co-administración con Ritonavir puede causar un gran aumento de la concentración de esta bezodiazepina. No se han realizado estudios de interacción de la co-administración de Ritonavir con benzodiazepinas. Basándose en los datos para otros inhibidores de CYP3A4, es esperable que las concentraciones plasmáticas de midazolam aumenten significativamente cuando se administra midazolam por vía oral. Por tanto, Ritonavir no debe co-administrarse con midazolam oral, mientras que se debe co-administrar con precaución Ritonavir y midazolam parenteral. Los datos obtenidos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si se co-administra Ritonavir con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o centro similar que asegure una estrecha monitorización clínica y la actuación médica adecuada en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.			
Triazolam	0,125, dosis única	200, 4 dosis	↑ > 20 veces	↑ 87%
	La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam por lo que está contraindicada.			
Meperidina	50, dosis única	500/12 h	↓ 62%	↓ 59%
Normeperidine metabolite			↑ 47%	↑ 87%
	El uso de meperidina y ritonavir está contraindicado debido al aumento de las concentraciones plasmáticas del metabolito normeperidina, que tiene actividad analgésica y estimulante del sistema nervioso central. Concentraciones altas de normeperidina pueden aumentar el riesgo de efectos sobre el sistema nervioso central (ej. convulsiones).			
Alprazolam	1, dosis única	200/12 h, 2 días	↑ 2,5 veces	↔
		500/12 h. 10 días	↓ 12%	↓ 16%
	El metabolismo del alprazolam se inhibe tras el inicio del tratamiento con ritonavir. Después de 10 días de tratamiento con ritonavir, no se observó el efecto inhibitorio del ritonavir. Se debe garantizar precaución durante los primeros días de la co-administración del alprazolam con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes de que se produzca la inducción del metabolismo de alprazolam.			
Buspirona	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético inhibe CYP3A y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de buspirona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se co-administre buspirona con ritonavir.			
Inductores del sueño				
Zolpidem	5	200,4 dosis	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpidem y ritonavir pueden co-administrarse con una monitorización cuidadosa de un excesivo efecto sedante.			
Medicamentos para dejar de fumar				
Bupropion	150 mg	100/12 h	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600/12 h	↓ 66%	↓ 62%
	Bupropion se metaboliza principalmente por el CYP2B6. Es de esperar que la admisnistración concomitante de bupropion y dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropion. Se cree que estos efectos representan la inducción del metabolismo de bupropion. Sin embargo, dado que ritonavir ha demostrado inhibir el CYP2B6 *in vitro*, no se debe exceder la dosis recomendada de bupropion. En contraste con la administración de ritonavir a largo plazo, no hay interacciones significativas con bupropion despues de la administración a corto plazo de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al dia durante 2 días), lo que sugiere que el descenso en la concentración de bupropion puede comenzar varios dias después del inicio de la co-administración de ritonavir.			
Esteroides				
Pulverizador nasal acuoso de fluticasona, propionato	200 µg cada vez	100/12h	↑ ~350-veces	↑ ~ 5-veces
	Se han notificado efectos sistémicos de corticoesteroides que incluyeron síndrome de Cushing y supresión suprarrenal (se registro un descenso de un 86% en los niveles plasmáticos de cortisol en el estudio anterior); también pueden aparecer efectos similares con otros corticoesteroides metabolizados por CYP3A, ej. budesonida. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético y estos glucocorticoides salvo que el beneficio del tratamiento supere al riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides. Deberá considerarse una reducción de la dosis del glucocorticoide así como una estrecha monitorizacion exhaustiva de los efectos locales y sistémicos o bien, considerar el cambio a otro glucocorticoide, que no sea sustrato de CYP3A4 (ej. beclometasona). Ademas, en caso de abandono del tratamiento con glucocorticoide, puede requerirse una reduccion progresiva de la dosis durante un periodo de tiempo largo.			
Dexametasona	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral o potenciador farmacocinético inhibe CYP3A y se espera como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se co-administre dexametasona con ritonavir.			
Prednisolona	20	200/12 h	↑ 28%	↑ 9%
	Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando se co-administre prednisolona con ritonavir. El AUC del metabolito de prednisolona aumentó un 37% y 28% tras 4 y 14 días de tratamiento con ritonavir, respectivamente.			

ND: No determinado
1. En base a un grupo paralelo de control.
2. Se co-administró sulfametoxazol con trimetoprim.

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

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

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

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

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

Embarazo y lactancia

Un número limitado de mujeres embarazadas (>800) fueron expuestas a ritonavir durante el embarazo; un número muy limitado (<300) fueron expuestas durante el primer trimestre. Estos datos se refieren en su mayoría a exposiciones en las que ritonavir se utilizó en terapia combinada, no a dosis terapéuticas de ritonavir pero sí a dosis inferiores a las que actúa como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de la proteasa. Estos datos limitados indican que el índice de alteraciones de nacimiento no aumenta en comparación a los índices observados en los sistemas de vigilancia de alteraciones de nacimiento de la población general. Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Sólo debe considerarse el uso de Ritonavir en el embarazo cuando los beneficios superen ampliamente el riesgo para el feto

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

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. La excreción en la leche no se ha medido en los estudios en animales, si bien un estudio con ratas señaló ciertos efectos sobre el desarrollo de la camada durante la lactancia, efectos que son compatibles con la excreción de ritonavir en la leche en esta especie. Las mujeres infectadas por el VIH no deben amamantar a sus hijos en ningún caso a fin de evitar la transmisión del VIH.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que la somnolencia y los mareos son efectos adversos conocidos, deberá tenerse en cuenta cuando se conduzca o se utilice maquinaria.

Reacciones adversas

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

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

Ritonavir dosificado como agente antirretroviral

En los ensayos clínicos (Fase II/III) originales se notificaron efectos adversos en una proporción > 2% de 1033 pacientes, y cuya relación con ritonavir se estableció como posible, probable o desconocida.

Han sido notificadas las siguientes reacciones adversas de intensidad moderada a grave con una relación posible o probable con ritonavir. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a < 1/100): raras (≥ 1/10000 a < 1/1000).

Reacciones adversas en los ensayos clínicos y estudios de post-comercialización en pacientes adultos		
Trastornos del sistema Inmunológico	Frecuentes	Reacciones alérgicas incluyendo urticaria, erupciones moderadas en la piel, broncoespasmo y angioedema
	Raras	Anafilaxis y síndrome de Stevens Johnson
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Descenso de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso de neutrófilos, aumento de eosinófilos
	Poco frecuentes	Aumento de glóbulos blancos, aumento de neutrófilos y aumento en el tiempo de protrombina
	De frecuencia desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Deshidratación, diabetes mellitas
	Raras	Hiperglicemia
	De frecuencia desconocida	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia
Nervous system disorders	Muy frecuentes	alteración del gusto, parestesia peribucal y periférica, dolor de cabeza
	Frecuentes	Mareo, parestesia, hiperestesia, somnolencia, insomnio, ansiedad
	De frecuencia desconocida	Convulsiones, síncope
Trastornos vasculares	Frecuentes	Vasodilatación
	De frecuencia desconocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Faringitis, aumento de la tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdomonal, náuseas, diarrea, vómitos
	Frecuentes	Dispepsia, anorexia, irritación local de garganta, flatulencia, sequedad de boca, eructos, aftas bucales
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatitis e ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea, prurito, sudoración, lipodistrofia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Aumento de la creatininfosfoquinasa, mialgia
	Poco frecuentes	Miositis, rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	De frecuencia desconocida	Insuficiencia renal grave
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	De frecuencia desconocida	Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia
	Frecuentes	Fiebre, dolor, perdida de peso
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de GGT, aumento de CPK, aumento de triglicéridos, aumento de SGPT, aumento de SGOT, aumento de amilasa, aumento de ácido úrico, descenso de potasio, descenso de tiroxina libre y total
	Poco frecuentes	Aumento de glucosa, descenso del calcio total, aumento de magnesio, aumento de bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina

Los efectos que tienen frecuencia desconocida se identificaron en estudios de farmacovigilancia post-comercialización.

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

En pacientes con VIH, la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), incluyendo la pérdida de grasa facial subcutánea, aumento de grasa visceral e intra-abdominal, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas.

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

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

Sobredosis

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

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

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico. Código ATC: J05A E03

Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético

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

Ritonavir dosificado como agente antirretroviral

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

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

Efectos en el electrocardiograma

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

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

Resistencias

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

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

Datos farmacodinámicos clínicos

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

Uso en adultos

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

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

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

Uso en pediatría

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

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

Los parámetros farmacocinéticos observados con varios regímenes de dosis de ritonavir en monoterapia se muestran en la siguiente tabla:

Régimen de dosis de ritonavir

	100 mg una vez al día	100 mg dos veces al día[1]	200 mg una vez al día	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$AUC_{12\ ó\ 24}$ (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{½}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

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

Efecto de los alimentos en la absorción oral:

La ingestión de ritonavir con alimentos produce una exposición superior a ritonavir que la ingestión en ayunas.

Distribución:

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

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

Metabolismo:

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

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

Eliminación:

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

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

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

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Periodo de validez

24 Meses

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC. Conservar en el embalaje original.

Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno alta densidad de 30's y 120's.

Bibliografía

Resumen de las Características del Producto de Norvir 100 mg, tabletas [EMEA]
{Abbott Laboratories, UK}

Mylan
Fabricado por:
Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA

Comercializado por:
Matrix
(Una división de Mylan Laboratories Limited)

Importado y Distribuido por:
F.J.P. FAJAPRO Comercio y Representaciones C. Ltda.
Quito-Ecuador

Diciembre de 2013

75003899

fjp
FAJAPRO
Cia. Ltda
REPRESENTACIONES