República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-10002-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 9 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2019-06918139-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-06918139-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RITONAVIR ABBVIE / RITONAVIR Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RITONAVIR 100 mg; aprobada por Certificado Nº 45.183.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ABBVIE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RITONAVIR ABBVIE / RITONAVIR Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,

RITONAVIR 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-98382098-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.183, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-06918139-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.12.09 15:21:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.09 15:21:13 -03:00

abbvie

CCDS0234 v.18.0 y v.19-0– Rev Dic2018/Jul2019 - Aprobado por Disposición.....

PROYECTO DE PROSPECTO

RITONAVIR ABBVIE

RITONAVIR

Comprimidos Recubiertos (Lista N° 3333) - Venta bajo receta archivada - Industria Alemana (Comprimidos)

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Ritonavir 100 mg; Copovidona K 28, 493,1 mg; Laurato de Sorbitán, 66.7 mg; Sílica Coloidal Anhidra, 13.8 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 2.3 mg; Fosfato hidrógeno de Calcio Anhidro, 89.6 mg; Opadry 16B18449, 22.0; Agua purificada, c.s

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Ritonavir Abbvie es un inhibidor de la proteasa del HIV con actividad contra el virus de la inmunodeficiencia adquirida.

INDICACIONES

El Ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de pacientes con infección por HIV-1. [redacted] indicación se basa en los resultados de un estudio en pacientes con infección HIV avanzada, a los cuales se le administró Ritonavir sólo o en combinación con otros agentes antirretrovirales. El estudio demostró una reducción tanto en la mortalidad como en los síntomas clínicos que caracterizan al SIDA. La duración media del seguimiento en este estudio fue de 13 meses y medio.

DESCRIPCIÓN

Ritonavir es un polvo de color blanco a levemente tostado; tiene un gusto metálico amargo; es ligeramente soluble en metanol y etanol, soluble en isopropanol y prácticamente insoluble en agua.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Microbiología

Mecanismo de acción: El Ritonavir es un inhibidor peptidomimético oralmente activo de la aspartil proteasa del HIV-1 y del HIV-2. La inhibición de la proteasa del HIV vuelve a la enzima incapaz de procesar el precursor poliproteico "gag-pol", lo que lleva a la producción de partículas de HIV con morfología inmadura que son incapaces de iniciar nuevos ciclos de infección. Ritonavir tiene afinidad selectiva por la proteasa del HIV y tiene una pequeña actividad inhibitoria contra las aspartil proteasas humanas.

Actividad antiviral in vitro: La actividad del Ritonavir se evaluó in vitro en líneas de células linfoblastoideas infectadas en forma aguda y en linfocitos de sangre periférica. La concentración de droga que inhibe el 50% (CE_{50}) de la replicación viral osciló entre 3.8 y 153 nM dependiendo del aislado de HIV-1 y de las células utilizadas. El promedio de CE_{50} para el pasaje lento de aislados clínicos fue de 22 nM (n=13). En células MT4, el Ritonavir demostró efectos aditivos contra HIV-1 en combinación con Zidovudina (AZT) o Didanosina (ddI). Los estudios que midieron la citotoxicidad de Ritonavir sobre varias líneas celulares, mostraron que se requería más de 20 µM para inhibir el [redacted]imiento celular en un 50% provocando un índice terapéutico in vitro de 1000 como mínimo. Los datos in vitro indican que el Ritonavir es activo contra todas las cepas de HIV testeadas en una variedad de líneas celulares humanas transformadas y primarias. Se hallaron similares potencias con cepas de HIV sensibles y resistentes al AZT.

Resistencia: Los aislados de HIV-1 con susceptibilidad reducida al Ritonavir han sido seleccionados in vitro. Análisis genotípicos de estos aislados mostraron mutaciones en el gen de la proteasa del HIV en posiciones de aminoácidos 84 (Ile a Val), 82 (Val a Fen), 71 (Ala a Val) y 46 (Met a Ile). Cambios fenotípicos (n=18) y genotípicos (n=44) en los aislados de HIV de pacientes seleccionados, tratados con Ritonavir fueron monitoreados en estudios de fase I/II durante un período de 3 a 32 semanas. Las mutaciones asociadas con la proteasa viral del HIV, en aislados obtenidos de 41 pacientes, se produjeron en una forma gradual y ordenada; en secuencia estas mutaciones fueron en posición 82 (Val a Ala/Fen), 54 (Ile a Val), 71 (Ala a Val/Tre) y 36 (Ile a Leu), seguido por combinaciones de mutaciones en posiciones adicionales de cinco aminoácidos específicos. De los 18 pacientes para los que se realizaron análisis fenotípicos y genotípicos en el virus libre aislado del plasma, 12 de ellos mostraron susceptibilidad reducida al Ritonavir in vitro. Todos los pacientes poseían una o más mutaciones en el gen de la proteasa viral. La mutación 82 pareció ser necesaria pero no suficiente para conferir resistencia fenotípica. La resistencia fenotípica fue definida como una disminución ≥ 5 veces en la sensibilidad viral in vitro desde la línea base. La relevancia clínica de los cambios fenotípicos y genotípicos asociados con la terapia con Ritonavir no se ha establecido todavía.

Resistencia cruzada a otros antirretrovirales: el potencial para la resistencia cruzada del HIV entre los inhibidores de la proteasa no ha sido investigado totalmente. Por lo tanto, se desconoce qué efecto tiene la terapia con Ritonavir sobre la actividad de otros inhibidores

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

de proteasas administrados concomitante o subsecuentemente. Los aislados de HIV seriados obtenidos de seis pacientes tratados con Ritonavir mostraron una disminución en la susceptibilidad al fármaco in vitro, pero no demostraron una disminución concordante en la susceptibilidad a Saquinavir in vitro, al compararlo con aislados de línea basal equivalentes. Sin embargo, los aislados de dos de estos pacientes demostraron una disminución en la susceptibilidad a Indinavir in vitro (8 veces). También se examinaron aislados de 5 pacientes para determinar la resistencia cruzada al Amprenavir y Nelfinavir, observándose que los aislados de 2 pacientes tuvieron una disminución en la susceptibilidad a Nelfinavir (12-14 veces) y ninguna al Amprenavir. La resistencia cruzada entre Ritonavir y otros inhibidores de la transcriptasa reversa es improbable dado los diferentes sitios de la enzima comprometida. Un aislado de HIV resistente al AZT evaluado in vitro retuvo toda la susceptibilidad al Ritonavir.

Farmacocinética: En un estudio farmacocinético de dosis única, en hombres HIV-positivos en ayunas, se alcanzaron altos niveles de la droga, los que fueron mantenidos por varias horas después de la administración de 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg y 1 g de Ritonavir. La concentración-tiempo del AUC osciló entre 3,92 y 123 µgvh/ml respectivamente y las C_{max} oscilaron entre 0,416 a 12,7 µg/ml. La farmacocinética de Ritonavir fue dosis-dependiente; fueron informados aumentos más que proporcionales en el AUC y C_{max} con el incremento de la dosis. El tiempo de concentración máxima (T_{max}) permaneció constante aproximadamente 3 horas con el incremento de la dosis. El clearance renal promedió menos de 0,1 litro/h y fue relativamente constante a través del rango de dosificación. No existe una formulación parenteral de Ritonavir, por lo tanto, la biodisponibilidad absoluta no ha sido determinada. Cuando la formulación líquida fue administrada en ayunas, las concentraciones pico de Ritonavir aumentaron un 28% con relación a pacientes sin ayuno previo. La farmacocinética de Ritonavir durante regímenes de dosis múltiple, fue estudiada en voluntarios adultos HIV-positivo sin ayuno previo. La farmacocinética del Ritonavir ha sido estudiada en voluntarios sanos y en pacientes infectados con HIV (CD4 ≥ 50 células/ml). Ver Tabla 1 con las características farmacocinéticas de Ritonavir. Después de una dosis de 600 mg de solución oral, las concentraciones pico del Ritonavir se alcanzaron aproximadamente 2 y 4 horas después de la administración en ayunas y sin ayuno previo (514 kcal; 9% de grasa, 12% de proteína y 79% de carbohidratos), respectivamente. Cuando la solución oral fue administrada sin ayuno previo, las concentraciones pico de Ritonavir disminuyeron en un 23% y el grado de absorción disminuyó en un 7% con relación a las condiciones de ayuno. La dilución de la solución oral, dentro de una hora de su administración, con 240 ml de leche chocolatada, Advera® o Ensure®, no afectó significativamente el grado y el índice de absorción de Ritonavir.

Casi toda la radioactividad del plasma después de una dosis oral única de 600 mg de C^{14}-Ritonavir solución oral (n=5) se ha atribuido a Ritonavir sin cambios. Se han identificado 5 metabolitos del Ritonavir en heces y orina de seres humanos. El metabolito de la oxidación del isopropiltiazol (M-2) es el principal metabolito y tiene actividad antiviral similar a la de la droga madre. Sin embargo, las concentraciones de este metabolito en plasma son bajas. Estudios utilizando microsomas hepáticas humanos han demostrado que el citocromo P4503A (CYP3A) es la principal isoforma involucrada en el metabolismo del Ritonavir, aunque CYP2D6 también contribuye a la formación de M-2. En un estudio en 5 sujetos que recibieron una dosis de 600 mg de C^{14}-Ritonavir solución oral, 11,3 ± 2,8% de la dosis fue excretada en la orina, con un 3.5 ± 1.8 % de la misma como droga madre sin cambios. En ese estudio, 86.4 ± 2.9% de la dosis fue excretada en las heces con 33.8 ± 10.8 % de la dosis excretada como droga madre sin cambios. En dichos estudios no se encontró que la eliminación renal fuera una ruta principal de eliminación del Ritonavir. Con una dosificación múltiple la acumulación de Ritonavir es menor que la prevista para una dosis única, posiblemente debido a un aumento dosis-dependiente en el clearance aparente. Las concentraciones mínimas de Ritonavir disminuyeron con el tiempo, posiblemente debido a inducción enzimática, pero parecieron estabilizarse hacia el final de la segunda semana. A estado constante con una dosis de 600 mg dos veces al día se observaron valores de C_{max} y C_{min} de 11,2 y 3,7 mg/ml respectivamente.

La vida media de Ritonavir fue aproximadamente de 3 a 5 horas. El clearance aparente de estado constante en pacientes tratados con 600 mg 2 veces al día promedió 8.8 ± 3.2 litros/hora. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el AUC o la C_{max} entre hombres y mujeres. Los parámetros farmacocinéticos de Ritonavir no estuvieron estadísticamente asociados con el peso corporal o la masa magra corporal.

El volumen aparente de distribución (Vb/F) de Ritonavir es de aproximadamente 0.41 ± 0.25 l/kg después de una dosis única de 600 mg. La unión de Ritonavir a las proteínas en el plasma humano fue de aproximadamente 98-99%. El Ritonavir se une tanto a la glucoproteína ácida alfa-1 y a la albúmina sérica con afinidades comparables. La unión total a las proteínas plasmáticas es constante a un rango de concentración de 1-100 mcg/ml.

No se ha establecido el perfil farmacocinético de Ritonavir en pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad. Se evaluó el estado constante farmacocinético en 37 pacientes infectados con HIV en edades comprendidas entre 2 y 14 años que recibían dosis que oscilaron entre 250 mg/m² dos veces al día a 400 mg/m² dos veces al día. Considerando ambos grupos posológicos, el clearance oral de Ritonavir a estado constante fue aproximadamente una vez y media más rápido en pacientes pediátricos que en adultos. Las concentracio-

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

nes de Ritonavir obtenidas después de 350 a 400 mg/m^2 dos veces al día en pacientes pediátricos fueron comparables a las obtenidas en adultos que recibían 600 mg (aproximadamente 330 mg/m^2) dos veces al día.

Efectos sobre el electrocardiograma: El intervalo QTc fue evaluado en un estudio randomizado contra placebo y contra droga activa (Moxifloxacina 400 mg una vez al día), cruzado, en 45 adultos sanos, con 10 mediciones a lo largo de 12 horas en el día 3. La diferencia media máxima (IC 95%) del QTc con el placebo fue 5.5 (7.6) mseg para una dosis diaria de 400 mg de Ritonavir dos veces al día. El tercer día, la exposición a Ritonavir fue aproximadamente 1.5 veces mayor que la observada con la dosis de 600 mg dos veces al día en estado de equilibrio. Ningún sujeto experimentó un incremento del QTc mayor o igual a 60 mseg con relación al basal, y ninguno excedió el umbral potencialmente peligroso de 500 mseg. También se observó una modesta prolongación del intervalo PR en sujetos que recibían Ritonavir en el mismo estudio, en el día 3. El valor máximo fue de 252 mseg, y no se observó ningún caso de bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado (ver Advertencias y Precauciones)

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes Pediátricos: La farmacocinética en estado de equilibrio fue evaluada en 37 pacientes infectados con VIH con edades entre 2 y 14 años y que recibían dosis que oscilaban entre 250 mg/m^2 hasta 400 mg/m^2 2 veces al día en el estudio PACTG 310 y en 41 pacientes infectados con HIV con edades entre 1 mes y 2 años con dosis de entre 350 y 450 mg/m^2 2 veces al día en el estudio PACTG 345. Combinando los grupos posológicos, el clearance oral en estado de equilibrio del Ritonavir fue de aproximadamente 1,5 a 1,7 veces más rápido en pacientes pediátricos que en adultos. Las concentraciones de Ritonavir obtenidas después de dosis de 350 a 400 mg/m^2 2 veces al día en pacientes pediátricos mayores de 2 años fueron similares a las obtenidas en adultos que recibían 600 mg (aproximadamente 330 mg/m^2) 2 veces al día. Las siguientes observaciones fueron realizadas respecto de las concentraciones de Ritonavir después de la administración de 350 ó 450 mg/m^2 2 veces al día en niños menores de 2 años de edad. No fueron evidentes mayores concentraciones con 450 mg/m^2 2 veces al día en comparación con 300 mg/m^2 2 veces al día. Las concentraciones valle de Ritonavir fueron ligeramente menores a las obtenidas en adultos que recibían 600 mg 2 veces al día. El área bajo la curva de concentración plasmática de Ritonavir/tiempo y las concentraciones valle obtenidas después de la administración de 350 ó 450 mg/m^2 2 veces al día en niños menores de 2 años fueron de aproximadamente 16 y 60% menores respectivamente que aquellas obtenidas en adultos que recibían 600 mg 2 veces al día.

Sexo, raza y edad: No se han observado diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad en pacientes adultos (18 a 63 años) pero no ha sido estudiada en pacientes de mayor edad. Un estudio con Ritonavir en hombres y en mujeres sanos no mostró diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del fármaco. Las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza no han sido identificadas.

Insuficiencia renal: Actualmente no hay datos específicos sobre esta población de pacientes. Sin embargo, dado que el clearance renal es insignificante no se espera una disminución en el clearance corporal total en la insuficiencia renal y dado que el Ritonavir se une altamente a las proteínas, es improbable que sea eliminado por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática: En seis pacientes adultos HIV seropositivos con insuficiencia hepática leve dosificados con Ritonavir 400 mg dos veces al día, las exposiciones al Ritonavir fueron similares a las de los pacientes control que recibían 500 mg dos veces al día. Los resultados indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay datos farmacocinéticos adecuados disponibles de pacientes con insuficiencia hepática moderada. La unión a las proteínas de Ritonavir no se vio afectada significativamente, desde el punto de vista estadístico, por la insuficiencia hepática leve o moderada.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Recomendación general: El médico tratante debe consultar la información completa sobre prescripción y estudios clínicos con inhibidores de proteasas si estos son coadministrados con una dosis reducida de Ritonavir.

Adultos

Comprimidos Recubiertos: La dosis recomendada de Ritonavir comprimidos recubiertos es de 600 mg (6 comprimidos) dos veces al día por vía oral y se debe administrar con alimentos. Los comprimidos recubiertos de Ritonavir se deben tragar enteros, sin masticar, romper o machacar.

El tratamiento con Ritonavir deberá iniciarse con dosis no inferiores a 300 mg dos veces por día durante un período de 3 días, seguido con incrementos de 100 mg dos veces por día hasta una dosis de 600 mg dos veces por día durante un período máximo de 14 días. Los pacientes serán advertidos que los efectos adversos frecuentemente observados tales como trastornos gastrointestinales leves a moderados y parestesias, pueden disminuir con la continuación del tratamiento. Los pacientes no deberán permanecer en el régimen de 300 mg dos veces al día por más de 3 días.

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Brant
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

Régimen combinado de dos Inhibidores de la Proteasa (IP): La experiencia clínica con el tratamiento dual con dosis terapéuticas de Ritonavir y otros inhibidores de la proteasa es limitada. Ritonavir inhibe extensamente el metabolismo de la mayoría de los inhibidores de la proteasa disponibles. Por lo tanto, cualquier consideración de una terapéutica dual con Ritonavir deberá tener en cuenta la interacción farmacocinética y los datos de seguridad de los agentes involucrados. Existe una gran resistencia cruzada en esta clase de agentes. Deberá considerarse la combinación de dos IP con la menor resistencia cruzada. El empleo de Ritonavir en tales regímenes debe ser guiado por dichos factores.

Para el uso de Ritonavir con Saquinavir, se ha utilizado una titulación cautelosa de la dosis, iniciando la administración de Ritonavir a 300 mg 2 veces al día.

Para el uso de Ritonavir con Indinavir, se ha utilizado una titulación cautelosa de la dosis, iniciando la administración de Ritonavir a 200 mg 2 veces al día, aumentando de a 100 mg 2 veces al día hasta alcanzar 400 mg 2 veces al día dentro de un período de 2 semanas.

Si Ritonavir y Saquinavir son administrados concomitantemente, la dosis de Saquinavir deberá reducirse a 400 mg dos veces al día. La dosis óptima de Ritonavir (400 mg ó 600 mg dos veces al día), en combinación con Saquinavir no se ha determinado, sin embargo, el régimen combinado fue mejor tolerado en pacientes que recibían Ritonavir 400 mg dos veces al día.

Pacientes pediátricos

Ritonavir será utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales. La dosis recomendada de Ritonavir en niños mayores de 1 mes es de 350 a 400 mg/m^2 dos veces al día por vía oral, y no deberá exceder los 600 mg dos veces al día. Se comenzará el tratamiento con dosis de 250 mg/m^2 y aumentar en intervalos de dos a 3 días de a 50 mg/m^2 dos veces al día. En pacientes que no toleren la dosis de 400 mg/m^2 debido a efectos adversos, será utilizada la mayor dosis tolerada para la terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Guía de dosificación para pacientes pediátricos				
Área de superficie corporal (m^2)*	Dosificación 2 veces/día (250 mg/m^2)	Dosificación 2 veces/día (300 mg/m^2)	Dosificación 2 veces/día (350 mg/m^2)	Dosificación de dos veces por día (400 mg/m^2)
0,20	0,6 ml (50 mg)	0,75 ml (60 mg)	0,9 ml (70 mg)	1,0 ml (80 mg)
0.25	0.8 ml (62,5 mg)	0.9 ml (75 mg)	1.1 ml (87.5 mg)	1.25 ml (1 comprimido recubierto)
0.50	1.6 ml (125 mg)	1.9 ml (150 mg)	2.2 ml (175 mg)	2.5 ml (2 comprimidos recubiertos)
0,75	2,3 ml (187,5 mg)	2,8 ml (225 mg)	3,3 ml (262,5 mg)	3,75 ml (3 comprimidos recubiertos)
1.0	3.1 ml (250 mg)	3.75 ml (300 mg)	4.4 ml (350 mg)	5 ml (4 comprimidos recubiertos)
1.25	3.9 ml (312.5 mg)	4.7 ml (375 mg)	5.5 ml (437.5 mg)	6.25 ml (5 comprimidos recubiertos)
1.50	4.7 ml (375 mg)	5.6 ml (450 mg)	6.6 ml (525 mg)	7.5 ml (6 comprimidos recubiertos)

*El Área de Superficie Corporal puede ser calculada con la siguiente ecuación: ASC (m^2) = Raíz cuadrada de: [Altura (cm) x Peso (kg)] / 3600 ó ([Altura (cm) x Peso (kg)] /3600)^{½}

CONTRAINDICACIONES

Ritonavir Abbvie está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ritonavir o a cualquiera de sus componentes.

Cuando se administre Ritonavir junto a otro inhibidor de proteasa, debe revisarse en forma completa la información de prescripción para ese inhibidor de proteasa incluyendo la sección respecto a contraindicaciones.

Estudios in vitro han demostrado que el Ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por la citocromo P450. Basado principalmente en la revisión de la literatura, se espera que Ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones plasmáticas de las drogas metabolizadas por la citocromo P450. La coadministración de Ritonavir está contraindicada con las drogas enumeradas en la Tabla 1.

Tabla 1 - Drogas que están contraindicadas con Ritonavir		
Clase de la droga	Drogas dentro de la Clase que están contraindicadas con Ritonavir	Comentarios clínicos
Antagonistas de los adrenorreceptores Alfa-1	Clorhidrato de Alfuzosina	Potencial de hipotensión
Antianginosos	Ranolazina	Potencial de reacciones graves y / o que amenazan la vida
Antiarrítmicos	Amiodarona, Bepridil, Dronedarona, Flecainida, Propafenona, Quinidina, Encainida,	Potencial de arritmias cardíacas
Antibióticos	Ácido Fusídico	Potencial de incrementar los eventos adversos asociados al Ácido Fusídico tales como hepatitis o supresión de médula ósea
Antigotosos	Colchicina	Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.
Antimicóticos	Voriconazol	Disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de Voriconazol, pueden llevar a una pérdida de la respuesta antimicótica
Antihistamínicos	Astemizol, Terfenadina	Concentraciones plasmáticas de Astemizol y Terfenadina aumentadas, incrementando por lo tanto el riesgo de arritmias serias propias de estos agentes.

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DNPM#ANMAT
IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

Tabla 1 - Drogas que están contraindicadas con Ritonavir		
Antineoplasicos	**Neratinib,**	**Posibilidad de reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluida la hepatotoxicidad.**
	Apalutamida	**La apalutamida es un inductor moderado a fuerte del CYP3A4 y esto puede llevar a una menor exposición de ritonavir y una posible pérdida de la respuesta virológica. Además, la exposición a la apalutamida puede aumentar con la administración concomitante de ritonavir, lo que puede ocasionar eventos adversos graves que incluyen convulsiones.**
Derivados ergotamínicos	Dihidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina	Informes post-comercialización de toxicidad ergotamínica aguda caracterizada por vasoespasmo e isquemia tisular, se han asociado con la coadministración de Ritonavir y Ergonovina, Ergotamina, Dihidroergotamina o Metilergonovina.
Agentes que actúan sobre la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Potencial de arritmias cardíacas
Productos fitoterapéuticos	Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	La coadministración puede llevar a una disminución de los niveles de Ritonavir y a la pérdida de la respuesta virológica y a una posible resistencia al Ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa.
Agentes modificadores lipídicos Inhibidores de HMG-Co reductasa **Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (PTTM)**	Lovastatina, Simvastatina **Lomitapida**	Potencial de inducción de rabdomiólisis **La lomitapida es un sustrato sensible para el metabolismo del CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición de lomitapida, mientras que los inhibidores fuertes aumentan la exposición aproximadamente 27 veces. El uso concomitante de inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 con lomitapida está contraindicado (consulte la información de prescripción de lomitapida).**
Antipsicoticos	Pimozida; Lurasidona	Potencial de arritmias cardíacas; Potencial de reacciones graves y / o que amenazan la vida
Inhibidores de la PDE5	Sildenafil*, sólo cuando se lo utilice para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)	Aumento potencial de los eventos adversos asociados con el Sildenafil (los cuales incluyen hipotensión y síncope)
Sedantes/ hipnóticos	Midazolam, Triazolam	Es probable que Ritonavir produzca grandes aumentos de estos sedantes e hipnóticos altamente metabolizados, provocando un potencial aumento o prolongación de la sedación o depresión respiratoria.
* Ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas para la coadministración de Sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.		

ADVERTENCIAS

Cuando se administre Ritonavir junto a otro inhibidor de proteasa, debe revisarse en forma completa la información de prescripción para ese inhibidor de proteasa incluyendo las secciones de advertencias y precauciones.

Reacciones Alérgicas: Se han informado reacciones alérgicas incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. También se ha informado de casos raros de anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson.

Reacciones Hepáticas: Ritonavir es metabolizado y eliminado principalmente por el hígado, por lo que se deberá tener precaución cuando se lo administre a pacientes con deterioro hepático moderado a severo (ver Farmacología Clínica - Daño hepático). Han ocurrido elevaciones de las transaminasas hepáticas excediendo 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia, en pacientes que recibían Ritonavir solamente o en combinación con otras drogas antirretrovirales. Puede haber un riesgo aumentado de elevación de las transaminasas en pacientes con hepatitis B o C subyacentes. Por tal motivo se deberá tener precaución cuando se administre Ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o hepatitis. Ha habido informes post-marketing de disfunción hepática incluyendo casos fatales. Esto ha ocurrido en pacientes que recibían múltiples medicaciones y/o con SIDA avanzado. No se ha establecido definitivamente una relación causa / efecto.

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. Se han reportado casos fatales. Los pacientes con enfermedad HIV avanzada pueden tener un riesgo aumentado de elevación de triglicéridos y pancreatitis. Se deberá considerar el diagnóstico de pancreatitis si el paciente manifiesta síntomas clínicos (náusea, vómitos, dolor abdominal) o valores anormales en los tests de laboratorio (tales como lipasa sérica o valores de amilasa). Los pacientes que manifiestan estos signos o síntomas deberán ser evaluados y si se diagnostica pancreatitis se deberá discontinuar el tratamiento con Ritonavir.

Diabetes Mellitus//Hiperglucemia: Durante la vigilancia post-marketing en pacientes HIV que recibían inhibidores de la proteasa se ha informado diabetes mellitus de comienzo, exacerbación de una diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia. Algunos pacientes requirieron iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes antidiabéticos orales para el tratamiento de dichos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron el tratamiento con inhibidores de la proteasa, en algunos casos persistió la hiperglucemia. Dado que estos eventos han sido informados voluntariamente durante la práctica clínica, no ha sido posible estimar la frecuencia ni una relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y los mismos. Debería considerarse el monitoreo de la glucosa en sangre.

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Paula Graziani
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

Toxicidad en neonatos pretérmino: Una dosis efectiva y segura de Ritonavir Solución Oral en neonatos pretérmino no ha sido establecida. La solución de Ritonavir oral contiene los excipientes alcohol (43,2% v/v) y propilenglicol (26,57% p/v) La solución de Ritonavir oral no debe ser administrada a neonatos pretérmino en el período postnatal inmediato debido a posibles toxicidades. Cuando es administrado conjuntamente con Propilenglicol, el Etanol competitivamente inhibe el metabolismo del Propilenglicol, lo cual puede llevar a concentraciones elevadas. Los neonatos pretérmino pueden estar en riesgo incrementado de eventos adversos asociados al Propilenglicol debido a una capacidad disminuida para metabolizar Propilenglicol, lo que lleva a acumulación y potenciales eventos adversos. Las cantidades totales de Alcohol y Propilenglicol de todas las medicinas que son administradas a lactantes deben ser tenidas en cuenta para evitar toxicidad a partir de estos excipientes (Ver DOSIS y ADMINISTRACION Uso Pediátrico)

Interacciones Medicamentosas

Cuando se administre Ritonavir junto a otro inhibidor de proteasa, debe revisarse en forma completa la información de prescripción para ese inhibidor de proteasa incluyendo la sección de interacciones medicamentosas.

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Ritonavir con Quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Ritonavir, se espera que las concentraciones de Quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la Quetiapina.

Corticoides: El uso concomitante de Ritonavir y Propionato de Fluticasona u otros glucocorticoides que son metabolizados por CYP3A4 está recomendado a menos que el potencial beneficio de tratamiento sobrepase el riesgo de efectos corticoesteroideos sistémicos, incluyendo Síndrome de Cushing y supresión adrenal. El uso concomitante de Ritonavir y Propionato de Fluticasona puede incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas del Propionato de Fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol plasmático. Cuando Ritonavir se coadministró con Propionato de Fluticasona por vía inhalatoria o intranasal se informaron efectos sistémicos de los corticoides incluyendo Síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. No pueden ser excluidos hallazgos similares con la administración concomitante de Ritonavir y otros corticoides inhalatorios metabolizados en forma similar a la Fluticasona tales como la Budesonida. Se deberá tener particular precaución cuando se administre Ritonavir y alguno de estos glucocorticoides administrados por vía inhalatoria o intranasal (ver Precauciones-Interacciones Medicamentosas).

Inhibidores de la PDE5: La coadministración de Ritonavir con Avanafil no es recomendada. Se deberá prestar particular precaución cuando se prescriba Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciban Ritonavir. La co-administración de Ritonavir con dichas drogas incrementa sustancialmente sus concentraciones plasmáticas (aumento de 11 veces del AUC) y puede resultar en aumento de los eventos adversos asociados tales como hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada. El uso concomitante de Sildenafil con Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (Ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas). Tadalafil: Se deberá utilizar Tadalafil con precaución y a dosis reducidas no mayores de 10 mg cada 72 horas, y con un aumento de la frecuencia del monitoreo de los eventos adversos. Vardenafil: Se deberá utilizar Vardenafil con precaución y a dosis reducidas no mayores de 2.5 mg cada 72 horas, con un aumento de la frecuencia del monitoreo de los eventos adversos.

Productos Fitoterapéuticos: No se recomienda a los pacientes que reciben terapia con Ritonavir el uso concomitante de la hierba de San Juan (Hypericum perforatum), porque dicha combinación podría disminuir sustancialmente las concentraciones plasmáticas del Ritonavir, resultando en una pérdida de efecto terapéutico y desarrollo de resistencia (Ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas).

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa: El metabolismo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Simvastatina y Lovastatina, depende en alto grado de CYP3A y, por lo tanto la administración concomitante de Ritonavir con Simvastatina y Lovastatina está contraindicada debido al mayor riesgo de miopatías incluyendo rabdomiolisis (Ver Contraindicaciones). Asimismo, deberán extremarse las precauciones y considerarse reducciones de dosis cuando se administre Ritonavir concomitantemente con Atorvastatina, que es metabolizada en menor grado por CYP3A4. Aunque la eliminación de la Rosuvastatina no depende de la CYP3A, se ha informado una elevación de la exposición a Rosuvastatina con la coadministración de Ritonavir. Si estuviera indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda emplear Pravastatina o Fluvastatina (ver Tabla 1).

Antagonistas de los Adrenorreceptores Alfa1: Basado en resultados de un estudio de interacción de droga con Ketoconazol, otro potente inhibidor de la CYP3A4, y Alfuzosina, se espera un incremento significativo en los niveles de Alfuzosina en presencia de Ritonavir (600 mg 2 veces al día). Por lo tanto, no se deberá coadministrar Alfuzosina y Ritonavir.

Antimicobacterianos: Saquinavir/Ritonavir no deberá administrarse junto con Rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (manifestada como aumento de las transaminasas hepáticas) si estas tres drogas se administran juntas. La co-administración de Bedaquilina con inhibidores fuertes de CYP3A4 puede aumentar la exposición sistémica de Bedaquilina, lo que podría aumentar el riesgo

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGAR#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

de reacciones adversas relacionadas con Bedaquilina (véase Interacciones medicamentosas). La Bedaquilina asociada con Ritonavir debe ser usada con mucha precaución, solamente si el beneficio de la coadministración supera el riesgo.

La co-administración de Delamanida con un fuerte inhibidor de la CYP3A (Ritonavir) puede aumentar ligeramente la exposición al metabolito de Delamanida, que se ha asociado con la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, si se considera necesaria la co-administración conjunta de Delamanida con Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del ECG a lo largo del período completo del tratamiento con Delamanida (consulte Interacciones Medicamentosas).

Inhibidores de la Proteasa: El Tipranavir co-administrado con 200 mg de Ritonavir estuvo asociado con informes de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunos casos fatales. En pacientes con una co-infección crónica por hepatitis B o hepatitis C, se justifica una vigilancia extra, dado que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad.

PRECAUCIONES

Resistencia / Resistencia cruzada: El potencial para la resistencia cruzada para el HIV entre inhibidores de la proteasa no ha sido estudiado totalmente. Por lo tanto, se desconoce el efecto que tiene la terapia de Ritonavir sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa administrados concomitante o subsecuentemente (ver Microbiología).

Pruebas de Laboratorio: El Ritonavir ha estado asociado con alteraciones en los triglicéridos, colesterol, TGO, TGP, GGT, CPK y ácido úrico. Antes de iniciar la terapia con Ritonavir se deberán realizar tests de laboratorio adecuados y periódicamente, o cuando ocurriese cualquier signo o síntoma clínico durante el tratamiento.

Hemofilia: Se ha informado de aumento del sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilias tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados el tratamiento con los inhibidores fue continuado o reiniciado. Aunque el mecanismo de acción no ha sido establecido se ha postulado una relación causa / efecto.

Prolongación del intervalo PR: En algunos pacientes, Ritonavir ha demostrado una prolongación modesta y asintomática del intervalo PR. Se han informado en pacientes que recibían Ritonavir, raros casos de bloqueo AV de segundo o de tercer grado (pacientes con cardiopatía orgánica subyacente o en pacientes quienes recibían drogas con conocido potencial de prolongación del intervalo PR), tales como Verapamilo o Atazanavir. En tales pacientes, se deberá tener precaución cuando se utilice Ritonavir (ver Farmacología Clínica)

Alteraciones de lípidos plasmáticos: El tratamiento con Ritonavir sólo o en combinación con Saquinavir produce aumentos sustanciales en la concentración total de triglicéridos y colesterol. Se deberán realizar tests de triglicéridos y colesterol antes de iniciar el tratamiento con Ritonavir y en forma periódica durante el mismo. Las alteraciones en los lípidos deberán ser manejadas apropiadamente.

Síndrome de Reconstitución Inmune: El Síndrome de Reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes infectados con HIV tratados con tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo Ritonavir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado y cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como infección por Mycobacterium Avium, Citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci o tuberculosis), los cuales pueden necesitar posterior evaluación y tratamiento. Desórdenes autoinmunes tales como Enfermedad de Graves, Polimiositis y Síndrome de Guillain-Barré han sido reportados en el contexto del síndrome de Reconstitución; sin embargo, el tiempo hasta la aparición es muy variable y puede ocurrir varios meses luego de la iniciación del tratamiento.

TOXICOLOGÍA

Toxicidad aguda, subaguda y crónica: Cuando se administra oralmente, el Ritonavir tiene un bajo grado de toxicidad aguda. En tres estudios clínicos de fase II, no se evidenciaron claros cambios retinianos inducidos por la droga. Los cambios relacionados con la tiroides incluyeron hipertrofia de células foliculares, disminución de tiroxina sérica (T4) y/o aumento de los niveles séricos de TSH. Todos los cambios tiroideos fueron reversibles con la discontinuación de la droga. La investigación clínica no reveló alteraciones clínicamente significativas en los tests de función tiroidea. No se han observado anomalías renales clínicamente significativas.

Carcinogénesis – mutagénesis: No se demostró que el Ritonavir fuese mutagénico o clastogénico en una serie de ensayos in vitro e in vivo incluyendo el ensayo de mutación bacteriana reversa de Ames con S. typhimurium y E. Coli, en ensayo de linfoma Murino, en test de micronúcleo en ratones y en ensayos de aberración cromosómica en linfocitos humanos.

Embarazo - Fertilidad - Reproducción - Embarazo Categoría B: No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, esta droga deberá ser utilizada durante el embarazo, solamente si los beneficios potenciales, superaran claramente los riesgos potenciales. Basados aproximadamente en 6100 nacimientos vivos luego de la exposición a regímenes que contienen ritonavir, incluyendo más

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Laura Brant
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

de 2800 nacimientos con exposición en el primer trimestre y más de 3200 nacimientos con exposición en el segundo y tercer trimestre en los reportes prospectivos del Registro De Embarazos con Antiretrovirales (APR), no hubo diferencia en la tasa de defectos totales en el nacimiento en este grupo de pacientes, comparado con la tasa de referencia de la población estadounidense (2,7%). La prevalencia de defectos en el nacimiento en nacimientos vivos con exposición en el primer trimestre fue del 2,3% (95% CI: 1.7%-2.9%) y de 2.9% (95% CI: 2.3%-3.5%) tras exposición a regímenes conteniendo ritonavir en el segundo y tercer trimestre.

Lactancia: Datos limitados publicados informan que ritonavir se encuentra presente en leche humana. No hay información sobre los efectos del ritonavir en lactantes, o sobre sus efectos en la producción de leche. Debido al potencial de (1) Transmisión del HIV (en lactantes HIV negativos) (2) desarrollo de resistencia viral (en lactantes HIV positivos) y (3) eventos adversos serios en lactantes, se debe instruir a las madres a no lactar si están recibiendo ritonavir.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos sobre Ritonavir: Los agentes que aumentan la actividad CYP3A (por ejemplo, Fenobarbital, Carbamazepina, Dexametasona, Fenitoína y Rifabutina) posiblemente aumentan el clearance de Ritonavir dando como resultado concentraciones menores del fármaco en plasma. El uso de tabaco está asociado con una disminución del 18 % en el AUC de Ritonavir.

Efectos sobre drogas coadministradas

Ritonavir tiene una alta afinidad para varias isoformas de citocromo P450 (CYP) con las siguientes características: CYP3A4 > CYP2D6 > CYP2C9 > CYP2C19 >> CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1. Existe evidencia de que el Ritonavir puede aumentar la actividad de la glucuronil transferasa; de esta forma, la pérdida de los efectos terapéuticos de agentes directamente glucuroniza dos durante la terapia con Ritonavir podría significar la necesidad de alterar la dosis de estos agentes. Además de las drogas detalladas en la sección Contraindicaciones, la Tabla 3 resume algunas drogas comúnmente prescriptas, separadas por el tipo de metabolismo y la magnitud esperada de interacción al ser coadministradas con Ritonavir. Es aconsejable que el uso concomitante de cualquiera de estos agentes con itonavir sea acompañado por un monitoreo cuidadoso de la concentración terapéutica de la droga y/o monitoreo de las reacciones Pueden ser necesarias reducciones en las dosis para aquellos agentes extensamente metabolizados por CYP3A.

Se han registrado episodios cardíacos y neurológicos con la administración concomitante de Ritonavir y Disopiramida, Mexiletina, Nefazodona o Fluoxetina. No puede excluirse la posibilidad de interacciones medicamentosas.

Síndrome de Cushing y supresión adrenérgica fueron reportadas cuando Ritonavir, primeramente en grandes dosis, fue co-administrado con propinato de fluticasona.

Ácido Fusídico: El uso concomitante de los inhibidores de la proteasa, incluyendo Ritonavir, con el Ácido Fusídico incrementa las concentraciones plasmáticas tanto de los inhibidores de la proteasa como del Ácido Fusídico. (Ver Contraindicaciones)

Inhibidores de la PDE5: Avanafil: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de Avanafil 50 mg con Ritonavir 600 mg cada 12 horas resultó en un incremento de aproximadamente 13 veces y 2,4 veces en el ABC_{inf} y C_{max} respectivamente. La administración concomitante de Ritonavir con Avanafil no es recomendada (ver Precauciones: Interacciones medicamentosas). **Sildenafil:** Se deberá tener precaución cuando se indique Sildenafil, para el tratamiento de la disfunción eréctil, en pacientes que reciben Ritonavir. Puede resultar en un aumento de los efectos adversos asociados al Sildenafil, incluyendo hipotensión, síncope, alteraciones visuales y erección prolongada. La coadministración de una sola dosis de 100 mg de Sildenafil con Ritonavir 500 mg dos veces al día resultó en un aumento del 300% de la C_{max} de Sildenafil a estado estable y de un aumento del 1000% (11 veces) de las concentraciones plasmáticas del AUC de Sildenafil. Después de 24 horas de la administración de Sildenafil, las concentraciones plasmáticas del Sildenafil fueron aproximadamente de 200 ng/ml comparadas con 5 ng/ml cuando Sildenafil fue administrado solo. Sildenafil no tuvo efectos sobre la farmacocinética de Ritonavir. Se recomienda que la dosis de Sildenafil no exceda una dosis máxima de 25 mg en un período de 48 horas en pacientes que reciben concomitantemente terapia con Ritonavir. **Tadalafil:** Utilizar Tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con precaución a dosis reducidas de no más de 10 mg cada 72 horas con un aumento del monitoreo de eventos adversos. (Ver Advertencias, Precauciones e Interacciones medicamentosas) Cuando Tadalafil es utilizado conjuntamente con Ritonavir en pacientes con Hipertensión Pulmonar, revisar en el prospecto de Tadalafil la información sobre prescripción. Vardenafil: Utilizar Vardenafil con precaución a dosis reducidas no mayores de 2,5 mg cada 72 horas con aumento del monitoreo de eventos adversos. (Ver Advertencias, Precauciones e Interacciones medicamentosas)

Alprazolam: La coadministración de Alprazolam con Ritonavir provoca una disminución estadísticamente significativa de los valores de la C_{max} media de Alprazolam (16%) pero no en los valores medios de la AUC (12%). Similarmente fue observado un efecto estadísticamente significativo sobre la curva de efecto sedante pero no sobre la extensión de la sedación. Un deterioro psicomotor leve fue confundido por un efecto del aprendizaje. Estos resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos son inconsistentes cuando se considera el

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Bianchi
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

efecto farmacológico del Alprazolam. Estos resultados no fueron considerados clínicamente significativos.

Amprenavir: De acuerdo a informes publicados en literaturas médicas se ha demostrado que las concentraciones del inhibidor de la proteasa del HIV, Amprenavir, aumentan cuando se administra junto con Ritonavir.

Agentes antineoplásicos (Abemaciclib, Apalutamida, Dasatinib**, Encorafenib, Neratinib,** Nilotinib, Venetoclax, Ibrutinib**, Ivosidenib, Vincristina, Vinblastina)**: Sus concentraciones séricas pueden verse incrementadas cuando se coadministra con Ritonavir resultando en un potencial incremento de la incidencia de eventos adversos, **algunos de los cuales pueden ser graves**. La coadministración de venetoclax o Ibrutinib y ritonavir puede incrementar la exposición de venetoclax o Ibrutinib resultando en un riesgo severo de síndrome de lisis tumoral. **La administración conjunta de Encorafenib o Ivosidenib con Ritonavir podría aumentar la exposición al Encorafenib o al Ivosidenib, lo que podría aumentar el riesgo de eventos adversos graves, como la prolongación del intervalo QT. El uso concomitante de Norvir con apalutamida está contraindicado.**

Agentes Antigotosos: Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales han sido reportados en pacientes tratados con Colchicina e inhibidores potentes del CYP3A, tales como Ritonavir (véase Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas).

Anticonceptivos orales o parches anticonceptivos: El AUC media del Etinilestradiol, un componente que se encuentra en los anticonceptivos orales, se redujo al 40 % durante la administración concomitante con Ritonavir 500 mg cada 12 horas; debe considerarse la posibilidad de incrementar las dosis de anticonceptivos orales o de parches anticonceptivos que contengan Etinilestradiol o bien adoptar medidas anticonceptivas alternativas.

Antipsicóticos: Debido a la inhibición del CYP3A por Ritonavir, se espera que las concentraciones de Quetiapina se incrementen. Refiérase a la información de prescripción de Quetiapina para instrucciones de dosificación (ver ADVERTENCIAS).

Bedaquilina: En un estudio de interacción de drogas con voluntarios sanos con 400 mg de Bedaquilina dosis única y Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces por día por 24 días, la exposición de Bedaquilina (AUC) aumentó un 22%. Bedaquilina debe ser utilizada con mucha precaución en combinación con Ritonavir, solamente si el beneficio de la co-administración supera el riesgo (Ver Advertencias y Precauciones; Interacciones medicamentosas).

Bosentan: La administración conjunta de Bosentan y Ritonavir puede incrementar la concentración máxima en estado de equilibrio (C_{max}) y el área bajo la curva (ABC). Revisar en el prospecto de Bosentan la información sobre prescripción.

Bupropion: El Bupropion es metabolizado principalmente por la CYP2B6. Se espera que con la administración concomitante de Bupropion con dosis repetidas de Ritonavir disminuyan los niveles de Bupropion.

Buspirona: Ritonavir se ha asociado con un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas a Buspirona (tales como alteraciones neurológicas y psiquiátricas) cuando estos medicamentos se administran conjuntamente. Esto puede explicarse por el aumento, clínicamente relevante, de los niveles de Buspirona, debidos a la inhibición del metabolismo de Buspirona dependiente del CYP3A producido por Ritonavir. Cuando Ritonavir se administra conjuntamente con Buspirona se recomienda utilizar con precaución y hacer un seguimiento clínico.

Claritromicina: El incremento medio en el AUC de la Claritromicina en presencia de Ritonavir fue del 77%. La Claritromicina puede ser administrada sin realizar un ajuste de dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con disfunción renal debe considerarse la posibilidad de realizar ajuste en la dosis. En pacientes con CL_{cr} entre 30 y 60 ml/min, la administración de Claritromicina debe disminuirse al 50% de la dosis. En pacientes con CL_{cr}<30 ml/min, la administración de Claritromicina debe disminuirse en un 75% de la dosis. No deberán ser coadministradas con Ritonavir dosis de Claritromicina mayores de 1 g/día.

Colchicina: Se espera que la concentración de Colchicina aumente cuando se administra junto con Ritonavir. Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales han sido reportados en pacientes tratados con Colchicina y Ritonavir (véase Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas). Revisar la información de prescripción de Colchicina.

Delamanida: Ningún estudio de interacción está disponible sólo con Ritonavir. En un estudio de interacción de drogas en voluntarios sanos de Delamanida 100 mg 2 veces al día y Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 2 veces al día durante 14 días, las exposiciones de Delamanida y un metabolito Delamanida DM-6705 se incrementaron ligeramente. Debido al riesgo de prolongación de intervalo QTc asociado con DM-6705, si se considera necesaria la administración conjunta de Delamanida con Ritonavir, se recomienda la frecuente monitorización de ECG a lo largo del período de tratamiento completo con Delamanida (ver Precauciones: Interacciones medicamentosas).

Delavirdina: La Delavirdina es un inhibidor del metabolismo mediado por la CYP3A. En un estudio publicado, la administración concomitante de dosis de 400 mg de Delavirdina tres veces al día, con 600 mg de Ritonavir dos veces al día, se informó de un aumento de la C_{max} y AUC de Ritonavir en estado de equilibrio de aproximadamente 50% y de la C_{min} de alrededor de 75%. Basado en la comparación de

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Bianchi
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

datos históricos, parece que aparentemente la farmacocinética de Delavirdina no es afectada por el Ritonavir. Se considerará una reducción de la dosis de Ritonavir cuando sea utilizado en combinación con Delavirdina.

Desipramina: La coadministración de Ritonavir 500 mg cada 12 horas y una dosis única de 100 mg de Desipramina, ha dado como resultado un incremento medio del 145% en el AUC de la Desipramina; deberá considerarse la reducción de la dosis en pacientes a los que se les administra esta combinación.

Didanosina: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de Ritonavir 600 mg cada 12 horas y Didanosina (DDI) 200 mg cada 12 horas provocó una disminución de la C_{max} en estado de equilibrio y del AUC del 16% y el 13%, respectivamente de la DDI. Contrariamente, se observó un pequeño o ningún efecto sobre la farmacocinética de Ritonavir. La Didanosina puede ser administrada sin ajuste de dosis a pacientes que reciben Ritonavir, de todos modos, la administración de ambas drogas deberá realizarse con un intervalo de 2 horas y media para evitar la incompatibilidad de ambas fórmulas.

Digoxina: Un artículo publicado ha demostrado que la coadministración de Ritonavir (300 mg cada 12 horas) y Digoxina provocó un aumento significativo de los niveles de Digoxina. Se deberá tener precaución cuando se coadministre Ritonavir con Digoxina, debiéndose controlar adecuadamente los niveles séricos de Digoxina.

Disulfiram / Metronidazol: Ritonavir contienen alcohol. Esto puede producir reacciones al ser coadministrado con Disulfiram u otras drogas que producen reacciones similares a la de este fármaco (por ejemplo: Metronidazol).

Efavirenz: En voluntarios sanos que recibieron 500 mg de Ritonavir dos veces por día con 600 mg de Efavirenz una vez por día, se observó un aumento del 21% en el AUC de Efavirenz en estado de equilibrio y una elevación asociada en el AUC de Ritonavir del 17%.

Elagolix: **la administración conjunta de Elagolix con Ritonavir puede aumentar la exposición a Elagolix debido a la inhibición de CYP3A y P-gp. Los eventos adversos graves conocidos para Elagolix incluyen ideación suicida y elevaciones de la transaminasa hepática. Además, Elagolix es un inductor débil-moderado de CYP3A, que puede disminuir la exposición a Ritonavir. Consulte el prospecto de Elagolix para obtener información sobre la dosificación con inhibidores potentes del CYP-3A4.**

Fentanilo: Ritonavir inhibe la CYP3A4 esperándose que aumenten las concentraciones plasmáticas de Fentanilo. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo depresión respiratoria) cuando Fentanilo es concomitantemente administrado a Ritonavir.

Glecaprevir/pibrentasvir: la administración concomitante con ritonavir no esta recomendada por un alto incremento de las elevaciones ALT asociadas con el incremento de la exposición GLE.

Fostamatinib (Inhibidores de Quinasa): **la administración concomitante de fostamatinib con ritonavir podría aumentar la exposición al metabolito R406 de fostamatinib, lo que podría provocar eventos adversos relacionados con la dosis, como hepatotoxicidad y neutropenia.**

Fluticasona (Propionato de) inhalatoria, inyectable o intranasal, Budesonida, Triamcinolona: El uso concomitante de Ritonavir y Propionato de Fluticasona u otros glucocorticoides que son metabolizados por CYP3A4 no está recomendado a menos que el potencial beneficio de tratamiento sobrepase el riesgo de efectos corticoesteroideos sistémicos, incluyendo Síndrome de Cushing y supresión adrenal. El uso concomitante de Ritonavir y Propionato de Fluticasona puede aumentar las concentraciones de este último. Utilizar con precaución. Evaluar drogas alternativas al Propionato de Fluticasona, Budesonida o Triamcinolona inyectable, particularmente en tratamientos prolongados (ver Advertencias y Precauciones, Interacciones).

Hypericum perforatum (Hierba de San Juan): No se recomienda a los pacientes que reciben terapia con Ritonavir el uso concomitante de la hierba de San Juan (Hypericum perforatum), porque dicha combinación podría disminuir sustancialmente las concentraciones plasmáticas del Ritonavir. Este efecto puede ser provocado por una inducción del CYP3A4 resultando en una pérdida de efecto terapéutico y desarrollo de resistencia (Ver Contraindicaciones).

Indinavir: El Ritonavir inhibe el metabolismo mediado por CYP3A de Indinavir. La administración de 200 a 400 mg de Ritonavir dos veces por día con una dosis única de 400 a 600 mg de Indinavir a voluntarios sanos aumentó el AUC de Indinavir en un 185% a 475%, la C_{max} entre 21% y 110% y la C_{min} de 11 a 33 veces, con respecto a cuando se administró sólo 400 a 600 mg de Indinavir. La administración concomitante de 400 mg de Ritonavir y 400 mg de Indinavir dos veces por día con las comidas produjo un AUC similar de Indinavir, un aumento de 4 veces en la C_{min} y una reducción del 50% al 60% en la C_{max} de Indinavir que los valores observados con la administración en ayunas de 800 mg de Indinavir tres veces por día. La coadministración de Ritonavir con Indinavir aumentará las concentraciones séricas de Indinavir. Existen escasos datos disponibles sobre la seguridad o eficacia de esta combinación en pacientes. El riesgo de nefrolitiasis puede aumentar cuando se administran dosis de 800 mg o superiores de Indinavir dos veces por día con Ritonavir. Se recomienda moni-

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DNPM#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

toreo e hidratación adecuada de los pacientes.

Ketoconazol: La administración concomitante de Ritonavir (500 mg/12 horas) y Ketoconazol (200 mg/día) provocó un aumento de la AUC24 media de Ketoconazol y de la C_{max} de 244% y 55% respectivamente. La vida media promedio de Ketoconazol aumentó de 2.7 a 13.2 horas. El AUC24 media y la C_{max} de Ritonavir aumentaron en 18 y 10% respectivamente. No es necesario un ajuste de la dosis de Ritonavir; sin embargo, dosis de Ketoconazol de 200 mg/día o mayores deberán usarse con precaución en asociación con Ritonavir y debe considerarse una reducción de la dosificación.

Lomitapida: La lomitapida es un sustrato sensible para el metabolismo del CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición de lomitapida, Mientras que los inhibidores fuertes aumentan la exposición aproximadamente 27 veces. El uso concomitante de inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 con lomitapida está contraindicado.

Maraviroc: La administración concomitante de Maraviroc con Ritonavir incrementa los niveles plasmáticos de Maraviroc. La dosis de Maraviroc debe ser reducida durante la co-administración con Ritonavir. Para más detalles ver la información completa de prescripción de Maraviroc.

Meperidina: La coadministración de Ritonavir resultó en una disminución media del 62% del AUC de la Meperidina administrada en forma oral. A su vez, el AUC del metabolito de la Normeperidina se incrementó en un promedio del 47%. Debido a que la Normeperidina farmacológicamente activa, exhibiendo actividad analgésica y estimulante del SNC a la vez (por ejemplo, convulsiones) y teniendo una vida media más larga que la Meperidina, no se recomienda ni el aumento de la dosis ni la utilización a largo plazo de la Meperidina en pacientes que reciben Ritonavir.

Metadona: La AUC dosis-normalizado de Metadona fue reducida en un 36% cuando se coadministró con Ritonavir. Se puede considerar un incremento de la dosis de Metadona en aquellos pacientes que reciben ambas drogas.

Nelfinavir: Es muy probable que las interacciones entre Ritonavir y Nelfinavir comprendan tanto la inhibición como la inducción del citocromo P450. La administración concomitante con 400 mg de Ritonavir dos veces por día aumenta significativamente las concentraciones de M8 (el principal metabolito activo de Nelfinavir) y produce un leve aumento de la concentración de Nelfinavir. En un estudio en 10 pacientes, la coadministración de 750 mg de Nelfinavir con 400 mg de Ritonavir dos veces por día produjo un leve aumento en el AUC (160%), C_{max} (121%) y C_{min} (123%) de Nelfinavir en comparación con los datos históricos de la monoterapia de 750 mg con Nelfinavir tres veces por día. La AUC de M8 aumentó un 347%.

Raltegravir: Un estudio farmacocinético mostró que la co-administración de Ritonavir 100mg dos veces al día y Raltegravir 400 mg una vez al día resultaba en una menor reducción de Raltegravir $C_{12}h$, ABC y C_{max} de 1%, 16% y 24% respectivamente.

Rifabutina: La AUC de la Rifabutina aumentó cuatro veces durante la coadministración con Ritonavir. La suma de la AUC media de la Rifabutina y del metabolito igualmente activo 25-O-desacetilrifabutina se incrementó en casi siete veces durante la coadministración con Ritonavir. Se recomienda la reducción de la dosis de Rifabutina en al menos tres cuarto de la dosis habitual recomendada de 300 mg/día (por ejemplo, 150 mg día por medio o tres veces a la semana). Se puede llegar a necesitar una mayor reducción de la dosis.

Rifampicina: La coadministración de Rifampicina disminuye la AUC media de Ritonavir en un 35%. La C_{max} media de Ritonavir también disminuye en un 25%. Se deberá considerar el uso de agentes antimicobacterianos alternativos como Rifabutina (ver Rifabutina para reducción de la dosis).

Rivaroxaban: La administración concomitante de Ritonavir y Rivaroxaban resultó en exposición aumentada a Rivaroxaban lo que puede llevar a riesgo de sangrado incrementado.

Saquinavir: Ritonavir inhibe extensamente el metabolismo del Saquinavir dando como resultado concentraciones incrementadas del mismo en plasma. Aproximadamente luego de cuatro semanas de un régimen combinado de Saquinavir (400 ó 600 mg 2 veces al día) y Ritonavir (400 ó 600 mg 2 veces al día) en pacientes HIV, los valores del AUC de Saquinavir fueron como mínimo 17 veces mayores que los valores históricos de AUC de pacientes que recibían Saquinavir 600 mg 3 veces al día sin Ritonavir. Cuando se utilizó tratamiento combinado por hasta 24 semanas, las dosis mayores de 400 mg dos veces al día de Ritonavir o Saquinavir estuvieron asociadas con un aumento de eventos adversos. El Saquinavir y el Ritonavir no deberán ser administrados junto con Rifampicina debido al riesgo de severa hepatotoxicidad (manifestada como aumento de las transaminasas) cuando las tres drogas se administran en forma concomitante.

Sulfametoxazol-Trimetoprima: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 500 mg de Ritonavir cada 12 horas y Sulfametoxazol / Trimetoprima provocó una reducción del 20% del AUC de Sulfametoxazol y un aumento del 20% del AUC de Trimetoprima. No es necesaria una alteración de la dosis de Sulfametoxazol / Trimetoprima durante la terapia concomitante con Ritonavir.

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Cabral
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451660-APN-DERM#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

Teofilina: El AUC promedio de Teofilina fue reducido al 43 % al ser coadministrada con Ritonavir. Puede ser necesario incrementar la dosis de Teofilina.

Trazodona: El uso concomitante de Ritonavir y Trazodona puede aumentar las concentraciones de la Trazodona. Se han observado eventos adversos tales como náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Si la Trazodona se utiliza con un inhibidor de la CYP3A4 tal como el Ritonavir, la combinación deberá ser utilizada con precaución y se debe considerar una disminución de la dosis de Trazodona.

Voriconazol: Un estudio demostró que la coadministración de 400 mg cada 12 horas de Ritonavir disminuyó el AUC en estado constante del Voriconazol en un 82% promedio, por lo que la coadministración de estas drogas está contraindicada. (Ver Contraindicaciones)

Warfarina: En un estudio farmacocinético, una dosis múltiple de Ritonavir (400 mg dos veces al día), afectó diferencialmente la farmacocinética de la dosis única de los enantiómeros de Warfarina. El AUC S-Warfarina no fue estadísticamente significativo, pero variablemente afectada por Ritonavir. El AUC de la R-Warfarina, menos potente fue reducida en un promedio de 33% durante la coadministración con Ritonavir. El efecto neto de la coadministración de Ritonavir en el efecto anticoagulante de Warfarina es difícil de predecir basado en los resultados de la farmacocinética. El frecuente monitoreo inicial de RIN durante la coadministración de Ritonavir y Warfarina, está indicado.

Zidovudina: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de Ritonavir 300 mg cada 6 horas y Zidovudina ([redacted]) 200 mg cada 8 horas resultó en una reducción del Cmax y AUC de Zidovudina del 27 y 25% respectivamente. En contraste, hubo poco o casi ningún efecto en la farmacocinética de Ritonavir. Una alteración de la dosis del AZT durante su administración concomitante con Ritonavir no sería necesaria.

TABLA 2 - Efectos de la coadministración de Ritonavir con otras drogas sobre el AUC y la C_{max}

Droga	Dosis de Ritonavir (Efecto sobre Ritonavir)	N	AUC % (95% IC)	C_{max} % (95% IC)
Claritromicina 500 mg /12 hs, 4 días	200 mg c/ 8 hs, 4 días	22	> 12 % (2-23 %)	> 15 % (2-28 %)
Didanosina 200 mg / 12 hs, 4 días	600 mg c/12 hs, 4 días	12	=	=
Fluconazol 400 mg (día 1) y 200 mg /día, 4 días	200 mg c/ 6 hs, 4 días	8	> 12 % (5-20 %)	> 15 % (7-22 %)
Fluoxetina 30 mg /12 hs, 8 días	600 mg, dosis única	16	> 19 % (7-34 %)	=
Rifampicina 600 ó 300 mg / día, 10d	500 mg c/12 hs, 20d	7.9 *	< 35 % (7-55 %)	<25 % (-5 a 46 %)
Zidovudina 200 mg / 8 horas, 4 días	300 mg c/6 hs, 4 días	10	=	=
> Indica incremento	< Indica disminución	= Indica sin cambios		
* Diseño de grupos paralelos; los incluidos son sujetos que han recibido regímenes combinados y de control, respectivamente				

TABLA 3 - Efectos predecibles sobre las drogas coadministradas con Ritonavir

(Las medicaciones contraindicadas están enumeradas en la columna 1) - Drogas representativas por predicción teórica de categoría de interacción

Categoría de Droga	Medicaciones Contraindicadas	↑ Grande[1] AUC[2]	↑ Moderado[1] AUC[2]	↑ o ↓ Moderados[1] AUC[2]	Desconocido	Posible ↓AUC[2]
Analgésicos, narcóticos		Alfentanilo Fentanilo	Hidrocodona Oxicodona Propoxifeno Tramadol		Levametadil	Codeína Hidromorfina Meperidina* Metadona* Morfina
Analgésicos no esteroideos				Diclofenac Flurbiprofeno Ibuprofeno Indometacina Piroxicam	Nabumetona Sulindac	Ketoprofeno Ketorolac Naproxeno
Antibióticos esteroideos	Ácido Fusídico					
Antibióticos macrólidos		Eritromicina	Claritromicina*			
Antiarrítmicos	Amiodarona Dronedarona Encainida Flecainida Propafenona Quinidina	Lidocaína	Disopiramida Mexiletina		Tocainida[11]	
Antiasmáticos						Teofilina*
Anticonvulsivantes		Carbamazepina	Clonazepam Etosuximida		Fenobarbital	Divalproato Lamotrigina Fenitoína
Antidepresivos tricíclicos			Amitriptilina		Doxepina[11]	

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

Categoría de Droga	Medicaciones Contraindicadas	↑ Grande[1] AUC[2]	↑ Moderado[1] AUC[2]	↑ o ↓ Moderados[1] AUC[2]	Desconocido	Posible ↓AUC[2]
			Clomipramina Desipramina* Imipramina Maprotilina Nortriptilina Trimipramina			
Antidepresivos, IsRSS y no tricíclicos		Nefazodona Sertralina	Fluoxetina Paroxetina Trazodona Venlafaxina		Fluvoxamina	Bupropion
Antidiarreicos						Difenoxilato Loperamida
Antieméticos, procinéticos	Cisaprida		Dronabinol Ondansetron		Proclorperazina[11] Prometazina[11]	Metoclopramida
Agentes Antifúngicos	Voriconazol	Itraconazol Ketoconazol* Miconazol				
Agentes Antivirales (VHC)		**Glecaprevir/Pibrentasvir**				
Antigotosos	Colchicina					
Antihistamínicos	Astemizol Terfenadina	Loratadina				
Antihipertensivos	Alfuzosina	Bosentan		Losartan	Doxazosina[11] Prazosina[11] Terazosina[11]	
Antimicobacterianos		Rifabutina*			Etionamida	
Antiparasitarios		Quinina		Proguanil	Albendazol Cloroquina Metronidazol Primaquina Pirimetamina Trimetrexato	Atovaquona
Agentes Antiulcerosos				Lansoprazol Omeprazol		
ß-Bloqueantes			Metoprolol Penbutolol Pindolol Timolol	Propranolol	Betaxolol[11]	
Bloqueantes de los canales del Calcio	Bepridil	Amlodipina Diltiazem Felodipina Isradipina Nicardipina Nifedipina Nimodipina Nisoldipina Nitrendipina Verapamilo				
Agentes Antineoplásicos	**Apalutamide** **Neratinib**	**Abemaciclib** **Encorafenib** Tamoxifeno Dasatinib **Ivosidenib** Nilotinib	Etopósido **Metabolitos de fostamatinib (R406)** Paclitaxel Vinblastina Vincristina	Ciclofosfamida[3] Ifosfamida[3]	**Apalutamide** Daunorrubicina[11] Doxorrubicina[11]	
Alcaloides ergotamínicos y derivados	Dihidroergotamina Ergonovina[11] Ergotamina Metilergonovina[11]	Bromocriptina			Metisergida[11]	
Agentes Hemorreológicos					Pentoxifilina	
Agentes antagonistas de receptores liberadores de la hormona gonadatrofina					**Elagolix**	

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DERM#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

Categoría de Droga	Medicaciones Contraindicadas	↑ Grande[1] AUC[2]	↑ Moderado[1] AUC[2]	↑ o ↓ Moderados[1] AUC[2]	Desconocido	Posible ↓AUC[2]
Productos fitoterapéuticos	Hierba de San Juan					
Antivirales HIV		Atazanavir Darunavir (Fos)Amprenavir Indinavir* Saquinavir* Tipranavir	Maraviroc		Nevirapina[11]	
Hipoglucemiantes				Glimepirida Glipizida Gliburida Tolbutamida		
Hipolipemiantes	Lovastatina Simvastatina **Lomitapide**	Atorvastatina	Rosuvastatina		Gemfibrozil	Clofibrato
Inmunosupresores		Ciclosporina Everolimus[11] Tacrolimus Sirolimus (Rapamicina)				
Neurolépticos	Pimozida		Clorpromazina Haloperidol Perfenazina Risperidona Tioridazina			Clozapina
Inhibidores de la PDE5	Sildenafil indicado para la hipertensión arterial pulmonar	Avanafil Sildenafil indicado para la disfunción eréctil Tadalafil Vardenafil				
Sedantes / Hipnóticos	Midazolam Triazolam	Buspirona	Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem			Lorazepam Oxazepam Propofol Temazepam
Esteroides		Dexametasona Fluticasona*	Prednisona			Etinilestradiol*
Estimulantes			Dexfenfluramina Metanfetamina		Metilfenidato	

[1] Grande = > 3X ; Moderado = 1,5 - 3X - [2] AUC = Área bajo la curva de la concentración plasmática - tiempo; una medida de la exposición a la droga - [3] un incremento en el AUC de Ciclofosfamida e Isofosfamida, ambos activados por el CYP, puede corresponder a una disminución en el AUC del metabolito(s) activos y una posible disminución de la eficacia de estas drogas - [11] Un posible incremento en la concentración es más probable cuando están combinadas con Ritonavir - *Se ha realizado un estudio clínico de interacción de droga.

Efectos Predecibles de las Drogas

Las drogas en las cuales las concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Ritonavir: Ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 3A (CYP3A) tanto en vitro y como in vivo. Ritonavir induce CYP3A así como también otras enzimas, incluyendo glucuronil transferasa, CYP1A2 y posiblemente CYP2C9. Los agentes extensamente metabolizados por CYP3A y con elevado metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles a sufrir un gran aumento en su AUC (>3 veces) cuando se coadministran con Ritonavir. Una revisión sistemática de más de 200 medicaciones prescriptas a pacientes infectados con HIV fue realizada con el objeto de identificar interacciones medicamentosas potenciales con Ritonavir.

Se deberá tener precaución si los inhibidores de la proteasa del HIV, incluyendo Ritonavir, son administrados conjuntamente con otros inhibidores de la reductasa HMG-CoA -que son metabolizados por la vía del CYP3A4 (por ejemplo, Atorvastatina), bloqueantes de los canales de calcio, inmunosupresores, esteroides u otros sustratos del CYP3A, debido a que es posible que se produzcan aumentos sustanciales de las concentraciones de estas drogas, requiriendo, posiblemente, una reducción de la dosis (>50%), ver ejemplos de drogas en Tabla 3.

Ritonavir también inhibe CYP2D6, el cual interviene parcialmente en el metabolismo de la mayoría de los antidepresivos, ciertos antiarrítmicos, y algunos analgésicos narcóticos. La coadministración de sustratos de CYP2D6 con Ritonavir pueden resultar en aumentos (de hasta 2 veces) en el AUC del otro agente, posiblemente requiriendo una reducción proporcional de la dosis (ver Tabla 3). Adicionalmente, hay un número de agentes en los cuales CYP3A o CYP2D6 parcialmente contribuyen al metabolismo de ese mismo agente. En estos casos, la magnitud de la interacción y las consecuencias terapéuticas no pueden ser predecibles con ninguna certeza.

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

Se requiere especial atención cuando se coadministra Ritonavir con cualquier agente que tenga un margen terapéutico estrecho, tal como los anticoagulantes, anticonvulsivantes, y antiarrítmicos. Con algunos agentes el metabolismo puede ser inducido, provocando así concentraciones disminuidas.

Experiencia post-marketing: se han informado eventos cardíacos y neurológicos cuando el Ritonavir fue coadministrado con Disopiramida, Mexiletina, Nefazadona o Fluoxetina y Beta-bloqueantes. No puede ser excluida la posibilidad de interacción medicamentosa.

El uso combinado de este producto con Blonanserina (Antipsicótico) y con Salmeterol (Beta-bloqueante de acción prolongada) no es recomendado.

REACCIONES ADVERSAS

Cuando se administre Ritonavir junto a otro inhibidor de proteasa, debe revisarse en forma completa la información de prescripción para ese inhibidor de proteasa incluyendo la sección de reacciones adversas.

Adultos: La seguridad del Ritonavir administrado solo o en combinación con análogos nucleósidos fue estudiada en 1140 pacientes. En la Tabla 4 se observa un listado de los eventos adversos que surgen a causa del tratamiento (al menos posiblemente relacionados y de intensidad moderada como mínimo) que ocurrieron en un 2 % o más de los pacientes a los que se les había administrado solo o en combinación con nucleósidos (estudios 245 y 247). En el momento en que se realizó esta evaluación de seguridad, la duración media del tratamiento en los estudios 245 y 247 fue de 3.7 y 2.4 meses, respectivamente. Sin embargo, se obtuvieron datos de pacientes durante más de seis meses de tratamiento. Las reacciones adversas a drogas más frecuentemente informadas, además de la fatiga/astenia, entre los pacientes tratados con Ritonavir solo o en combinación con otros antiretrovirales fueron: trastornos gastrointestinales que incluían náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal (superior e inferior). Trastornos neurológicos incluyendo parestesias y parestesia oral.

Tabla 4 - Reacciones adversas emergentes del tratamiento (con posible o probable relación con la droga de estudio) que ocurrieron en ≥ 1% de pacientes adultos que recibieron Ritonavir, en estudios combinados de fase II/IV (n=1755)

Reacciones adversas*	n	%
Trastornos inmunológicos		
Hipersensibilidad incluyendo urticaria y edema de cara	114	8.2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Edema y edema periférico*	110	6.3
Gota*	24	1.4
Hipercolesterolemia*	52	3.0
Hipertrigliceridemia*	158	9.0
Trastornos psiquiátricos		
Confusión*	52	3.0
Trastorno de atención	44	2.5
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	274	15.6
Disgeusia*	285	16.2
Parestesia (incluyendo parestesia oral)*	889	50.7
Neuropatía periférica	178	10.1
Síncope*	58	3.3
Trastornos oculares		
Visión borrosa	113	6.4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Dolor orofaríngeo*	279	15.9
Tos*	380	21.7
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal (alto y bajo)*	464	26.4
Diarrea, incluyendo tipo severa con desbalance hidroelectrolítico*	1192	67.9
Dispepsia	201	11.5
Flatulencia	142	8.1
Hemorragia gastrointestinal*	41	2.3
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)*	19	1.1
Náusea	1007	57.4
Vómito*	559	31.9
Trastornos Hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia (incluyendo ictericia)*	25	1.4
Hepatitis (incluyendo incremento de GOT, GPT y GGT)*	153	8.7
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Acné*	67	3.8

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Bianchi
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451601-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

Prurito*	214	12.2
Erupción (incluye eritematoso y maculopapular)	475	27.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia y dolor de espalda*	326	18.6
Miopatía/creatinin fosfoquinasa elevada*	66	3.8
Mialgia	156	8.9
Trastornos renales y urinarios		
Micción incrementada	74	4.2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga incluyendo astenia*	811	46.2
Trastornos vasculares		
Tuforada, sensación de calor*	232	13.2
Hipertensión*	58	3.3
Hipotensión incluyendo hipotensión ortostática*	30	1.7
Sensación de frío periférico*	21	1.2

Representan un concepto médico incluyendo varios similares en MedRA PTs

Experiencia post-marketing

Trastornos del sistema nervioso: Hubo reportes post comercialización de convulsiones. No se ha establecido una relación causa efecto.

Trastornos del metabolismo y nutricionales: Deshidratación, usualmente asociada con síntomas gastrointestinales, y en algunas ocasiones provocando hipotensión, síncope o insuficiencia renal. También se han informado síncope, hipotensión ortostática e insuficiencia renal, sin deshidratación conocida.

Trastornos cardíacos: Se ha informado infarto de miocardio

Trastornos del sistema reproductor y mamario: Se ha informado menorragia.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica.

Determinaciones de laboratorio

Pacientes adultos que excedieron los criterios límites extremos para las variables químicas y hematológicas en estudios combinados de fase II/III			
Variable		n	%
QUÍMICA			
Glucosa	(alta) > 250 mg/dL	6	1
Glucosa	(baja) < 40 mg/dL	1	< 1
Nitrógeno ureico	(alto) > 120 mg/ dL	0	0
Creatinina	(alto) > 3.6 mg/dL	1	<1
Ácido úrico	(alto) > 12 mg/dL	20	2
Sodio	(alto) > 157 mEq/L	2	<1
Sodio	(bajo) < 123 mEq/L	2	<1
Potasio	(alto) > 6 mEq/L	5	<1
Potasio	(bajo) < 3 mEq/L	15	2
Cloro	(alto) > 122 mEq/L	4	<1
Cloro	(bajo)< 84 mEq/L	1	<1
Calcio, total	(alto)> 12.6 mEq/L	1	<1
Calcio, total	(bajo) < 6.9 mEq/L	8	1
Fósforo inorgánico	(alto) > 7.0 mg/dL	1	<1
Fósforo inorgánico	(bajo) <1.4 mg/dL	0	0
Magnesio	(alto) >2.9 mEq/L	10	1
Magnesio	(bajo) <1.0 mEq/L	5	<1
Albúmina	(alto) >6.7 g/dL	0	0
Albúmina	(bajo) < 2g/dL	2	<1
Bilirrubina total	(alto) >3.6 mg/dL	11	1
Fosfatasa alcalina	(alto)>550 UI/L	10	1
TGO	(alta) >180 UI/L	37	4
TGP	(alto) >215 UI/L	53	6
LDH	(alto) >1170 UI/L	5	<1
GGT	(alto)>300 UI/L	102	12
Colesterol	(alto) > 5 x LSN[1]	0	0
Triglicéridos	(alto) >1500 mg/dL	69	7
Amilasa	(alto) >2x LSN[1]	20	2

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DNPM#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

CPK	(alto) >1000 UI/L	71	8
HEMATOLOGIA			
Hemoglobina	(alto)>21 g/dL	0	0
Hemoglobina	(bajo)< 8 g/dL	23	3
Hematocrito	(bajo)< 30%	77	8
Glóbulos rojos	(bajo)< 3.0 x 10^{12}/L	89	9.5
Glóbulos blancos	(alto) >25 x 10^9/L	8	1
Glóbulos blancos	(bajo) < 2.5 x 10^9/L	146	16
Plaquetas	(bajo)<20 x10^9/L	4	<1
Neutrófilos	(alto)>20 x10^9/L	9	1
Neutrófilos	(bajo) < 0.5x 10^9/L	25	3
Eosinófilos	(alto) > 1.0 x 10^9/L	15	2
Tiempo de protrombina	(alto) > 1.5 x LSN[1]	6	1
Tiempo parcial de tromboplastina activada	(alto)> 2.3 xLSN	3	<1

[1] LSN= límite superior del rango normal

Pediatría

Tratamiento de los Eventos Adversos Emergentes: Ritonavir fue estudiado en 265 pacientes pediátricos con edades entre 1 mes y 21 años. El perfil de eventos adversos observados durante los estudios clínicos pediátricos y durante la experiencia post comercialización fue similar al observado en adultos. Los vómitos, la diarrea y las alergias y erupciones de piel fueron los únicos eventos adversos clínicos relacionados con la droga de intensidad moderada a severa observados en >2% de pacientes pediátricos incorporados a los estudios clínicos con Ritonavir.

Anomalías de Laboratorio: Las siguientes anomalías de laboratorio grado III-IV se produjeron en más del 3% de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con Ritonavir solo o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa: neutropenia (9%), hiperamilasemia (7%), trombocitopenia (5%), anemia (4%) y TGO elevada (3%).

SOBREDOSIS

Sobredosis aguda: La experiencia de sobredosis aguda es limitada. En un ensayo clínico un paciente ingirió 1,5 g/día de Ritonavir durante dos días; informó haber sufrido parestesias que se resolvieron después de disminuir la dosis. En la experiencia post-marketing, se informó de un caso de insuficiencia renal con eosinofilia.

Tratamiento de la sobredosis: El tratamiento de la sobredosis con Ritonavir consiste en medidas generales de apoyo incluyendo monitoreo de signos vitales y observación del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Ritonavir Si estuviera indicado, la eliminación de la droga no absorbida debe lograrse por lavado gástrico; deben tenerse en cuenta las precauciones usuales para mantener la vía aérea permeable. También puede utilizarse la administración de carbón activado para ayudar a la eliminación de la droga no absorbida. Dado que el Ritonavir es extensamente metabolizado por el hígado y está altamente unido a las proteínas, no es probable que la diálisis sea beneficiosa en la eliminación significativa de la droga. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Tel.: (011) 4962-6666/2247
- ✓ Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires –Tel.: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- ✓ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Tel.: (011) 4300-2115
- ✓ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Tel.: (0221) 451-5555
- ✓ Sanatorio de Niños – Rosario – Tel.: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Ritonavir Comprimidos Recubiertos se presenta en frascos por 30 recubiertos ovalados, de color blanco.

CONSERVACIÓN

Ritonavir Abbvie Comprimidos Recubiertos: Conservar a temperatura comprendida entre 20° y 25°C. Proteger de la humedad. Ritonavir Abbvie debe conservarse en su envase original y protegido del calor excesivo, del congelamiento y de la luz. Conservar bien cerrado. Utilizar hasta la fecha de vencimiento.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.183

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Barbaro
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGAR#ANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

Ritonavir Abbvie Comprimidos Recubiertos: Elaborado por Abbvie GmbH & Co. KG, Knollstrasse 50, 67061 Ludwigshafen, Alemania - Importado y distribuido por: Abbvie S.A – Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: María Alejandra Blanc –Farmacéutica

Fecha de última revisión: Julio 2019 - Aprobado por Disposición...

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGAMANMAT

IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-98381413-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-06918139- ABBVIE - Prospectos - Certificado N45.183

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 11:45:29 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 11:45:31 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
RITONAVIR ABBVIE RITONAVIR

Comprimidos Recubiertos

Lea la Información para el Paciente antes de comenzar a tomar RITONAVIR ABBVIE y cada vez que obtiene una reposición. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza al hecho de conversar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBERÍA SABER SOBRE RITONAVIR ABBVIE?

- RITONAVIR ABBVIE puede interactuar con otros medicamentos y causar efectos colaterales serios. Es importante conocer cuáles son los medicamentos que no deben tomarse conjuntamente con RITONAVIR ABBVIE. Ver la sección "¿Quiénes no deben tomar RITONAVIR ABBVIE?

¿QUÉ ES RITONAVIR ABBVIE?

RITONAVIR ABBVIE es un medicamento anti-HIV de venta bajo receta usado conjuntamente con otros medicamentos anti-HIV para tratar a personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). RITONAVIR ABBVIE es un tipo de medicamento anti-HIV denominado inhibidor de la proteasa. HIV es el virus que causa el SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida).
Cuando se utiliza RITONAVIR ABBVIE con otro medicamento para el HIV puede reducir la cantidad de HIV en su sangre (llamada "carga viral"). RITONAVIR ABBVIE también puede ayudar a incrementar el número de células CD4 (T) en su sangre lo cual ayuda a combatir a otras infecciones. Reducir la cantidad de HIV e incrementar la cantidad de células CD4 puede mejorar su sistema inmunológico. Esto puede reducir el riesgo de muerte o de infecciones que se pueden producir cuando su sistema inmunológico es débil (infecciones oportunistas). Los pacientes que tomaron RITONAVIR ABBVIE durante los estudios clínicos tuvieron reducciones significativas tanto en muertes como en enfermedades que caracterizan al SIDA; sin embargo RITONAVIR ABBVIE puede no tener estos efectos en todos los pacientes.
RITONAVIR ABBVIE no cura la infección por HIV o el SIDA y usted puede continuar experimentando enfermedad asociada con infección por HIV-1, incluyendo infecciones oportunistas. Usted deberá permanecer bajo el cuidado de un médico cuando utiliza RITONAVIR ABBVIE.
Evitar hacer cosas que puedan propagar la infección por HIV-1.

NO COMPARTIR AGUJAS U OTROS DISPOSITIVOS PARA INYECCIONES.

No compartir elementos personales que puedan tener sangre o fluidos corporales en ellos, como ser cepillos de dientes u hojas de afeitar.

No tener relaciones sexuales de ningún tipo sin protección. Siempre practicar sexo seguro utilizando condones de látex o poliuretano para disminuir la posibilidad de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.

¿QUIÉNES NO DEBEN TOMAR RITONAVIR ABBVIE?

No tomar RITONAVIR ABBVIE si usted es alérgico al ritonavir o a cualquiera de los ingredientes de RITONAVIR ABBVIE. Ver el final de este prospecto para un listado completo de los ingredientes de RITONAVIR ABBVIE.
No tomar RITONAVIR ABBVIE conjuntamente con alguno de los siguientes medicamentos:

- alfuzosina
- amiodarona, flecainida, propafenona o quinidina.
- **Lomitapida**
- **Apalutamida**
- voriconazol si la dosis de RITONAVIR ABBVIE es de 400 mg cada 12 horas o más
- dihidroergotamina, ergotamina o metilergonovina.
- cisaprida.
- Hierba de San Juan.
- los medicamentos para reducir el colesterol lovastatina o simvastatina.
- Pimozida, Lurasidona
- **neratinib**
- Ranolazina

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Fernanda Bianchi
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-98382098-APN-DERM#ANMAT

- **abemaciclib**
- sildenafil sólo cuando es usado para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.
- midazolam o triazolam oral.
- **Glecaprevir/pibrentasvir**

Pueden producirse problemas serios si usted o su hijo toman cualquiera de estos medicamentos con RITONAVIR ABBVIE.

¿QUÉ DEBERÍA INFORMARLE A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR RITONAVIR ABBVIE?
ANTES DE TOMAR RITONAVIR ABBVIE, INFORME A SU MÉDICO SI:

- tiene problemas hepáticos, incluyendo Hepatitis B o Hepatitis C.
- tiene problemas cardíacos.
- tiene elevada azúcar en sangre (diabetes).
- tiene problemas hemorrágicos o hemofilia.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si RITONAVIR ABBVIE puede causar daño al bebé en gestación.
- están amamantando. No amamantar si está tomando RITONAVIR ABBVIE
- Usted no debe amamantar si tiene HIV-1 por el riesgo de pasar el HIV-1 a su bebé.
- ***RITONAVIR ABBVIE puede pasar a la leche materna.***
- Consulte con su médico acerca de la mejor forma de alimentar a su bebé.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta, de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. Tomar RITONAVIR ABBVIE y determinados medicamentos puede afectar a cada uno causando efectos colaterales serios. RITONAVIR ABBVIE puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan y otros medicamentos pueden afectar la manera en que RITONAVIR ABBVIE actúa.

Especialmente informe a su médico si toma:

- medicamentos para tratar el HIV
- anticonceptivos con estrógenos. RITONAVIR ABBVIE puede reducir la eficacia de los anticonceptivos con estrógenos. Tomar precauciones anticonceptivas adicionales como ser el uso de un condón.
- medicamentos para el dolor como tramadol, propoxifeno o meperidina.
- medicamentos para tratar el abuso de alcohol como el disulfiram.
- medicamentos para el corazón como ser disopiramida, lidocaína, mexiletina, digoxina, nifedipina diltiazem o verapamilo.
- medicamentos para trastorno de pánico o ansiedad como ser buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam y zolpidem.
- medicamentos para el cáncer como ser dasatinib, nilotinib, venetoclax, **ivosidenib, fostamatinib** ibrutinib, vincristina, vinblastina, **abemaciclib o neratinib**.
- warfarina, rivaroxabán.
- medicamentos para convulsiones como ser, clonazepam, etosuximida, divalproato de sodio, lamotrigina o fenitoína.
- medicamentos para la depresión como ser nefazodona, bupropión, desipramina o trazadona, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina o nortriptilina.
- medicamentos para náuseas o vómitos como ser dronabinol o perfenazina.
- medicamentos para infecciones fúngicas como ser ketoconazol, itraconazol o voriconazol.
- Colchicina.
- medicamentos para infecciones como ser claritromicina, rifabutina, rifampicina, atovacuona, bedaquilina, quinidina o metronidazol.
- medicamentos para tratar la presión sanguínea, un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca o para bajar la presión en el ojo como ser metoprolol, timolol.
- medicamentos para enfermedad pulmonar como ser teofilina y salmeterol.
- bosentan.
- **Encorafenib.**
- **Medicamentos para tratar dolores asociados con la endometriosis como ser Elagolix**.
- medicamentos para tratar la Hepatitis C como simeprevir, **glecaprevir/pibrentasvir**.

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGAR#ANMAT
IF-2019-98382098-APN-DERM#ANMAT

- medicamentos para prevenir la insuficiencia por trasplante de órganos como ser ciclosporina, tacrolimus, sirolimus.
- esteroides como ser dexametasona, fluticasona, budesonida, prednisona o triamcinolona.
- un narcótico como la metadona o fentanilo.
- medicamentos para tratar la esquizofrenia como ser risperidona o tioridazina.
- medicamentos para tratar la psicosis como la quetiapina.
- medicamentos para tratar la disfunción eréctil o la hipertensión pulmonar como ser avanafil, sildenafil, vardenafil, tadalafil. Si está tomando avanafil puede que su médico necesite. cambiar por otro medicamento diferente.
- midazolam inyectable.
- metanfetamina.
- medicamentos para reducir el colesterol como ser atorvastatina, rosuvastatina **o lomitapida**.

Este no es un listado completo de medicamentos que usted deberá informar a su médico si los está tomando. Consulte a su médico, prestador o farmacéutico si no está seguro acerca de si su medicamento es uno de los que figura en el listado anterior.

Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de medicamentos y muéstresela a su médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento. No comience con ningún medicamento nuevo mientras está tomando RITONAVIR ABBVIE sin consultar primero a su médico.

¿CÓMO DEBO TOMAR RITONAVIR ABBVIE?

- Tome RITONAVIR ABBVIE exactamente como se lo indicó su médico.
- Usted deberá permanecer bajo cuidado médico mientras toma RITONAVIR ABBVIE. No cambie su dosis de RITONAVIR ABBVIE o interrumpa el tratamiento sin consultar con su médico primero.
- Si su hijo está tomando RITONAVIR ABBVIE, su pediatra decidirá la dosis correcta basada en la altura y el peso de su hijo. Informe a su médico si el peso de su hijo varía. Su hijo deberá tomar RITONAVIR ABBVIE con las comidas.
- Trague los comprimidos de RITONAVIR ABBVIE enteros. No mastique, rompa o aplaste los comprimidos antes de tragarlos. Si no puede tragar los comprimidos de RITONAVIR ABBVIE enteros, informe a su médico. Puede que necesite un medicamento diferente.
- Tomar RITONAVIR ABBVIE con las comidas.
- No abandone el tratamiento con RITONAVIR ABBVIE. Reponga su receta de RITONAVIR ABBVIE a través de su médico o farmacia antes de quedarse sin producto.
- Si olvida una dosis de RITONAVIR ABBVIE, tómela lo antes posible y luego tome su próxima dosis programada en el horario regular. Si está cerca del momento de tomar su próxima dosis, espere y tome la próxima dosis en el horario regular. No duplique la próxima dosis.
- Si toma demasiado RITONAVIR ABBVIE, consulte al centro de toxicología de la zona o asista a la sala de emergencias del hospital más cercano inmediatamente.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS COLATERALES DE RITONAVIR ABBVIE?

RITONAVIR ABBVIE puede causar efectos colaterales serios incluyendo:

- Ver "¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre RITONAVIR ABBVIE?
- **Trastorno hepático.** Algunas personas que toman RITONAVIR ABBVIE en combinación con otros medicamentos anti-HIV han desarrollado problemas hepáticos que pueden ser de riesgo de vida. Su médico deberá realizar análisis de sangre regulares durante el tratamiento combinado con RITONAVIR ABBVIE. Si tiene infección por hepatitis B o C crónicas, su médico deberá controlar los análisis de sangre de manera más frecuente porque usted tiene una mayor probabilidad de desarrollar problemas hepáticos. Informe a su médico si tiene alguno de los signos o síntomas de problemas hepáticos que se detallan debajo:
- pérdida de apetito
- dolor o sensibilidad sobre su lado derecho por debajo de las costillas
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos
- picazón en la piel
- **Inflamación del páncreas (Pancreatitis)**. RITONAVIR ABBVIE puede causar problemas pancreáticos serios, que pueden llevar a la muerte. Informe a su médico inmediatamente si tiene signos o síntomas de pancreatitis como ser:
    - náuseas

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-98382098-APN-DERM#ANMAT

- vómitos
- dolor estomacal (abdomen)

- **Reacción alérgica.** A veces estas reacciones alérgicas puede tornarse severas y requerir de tratamiento en un hospital. Deberá consultar al médico inmediatamente si desarrolla sarpullido. Deje de tomar RITONAVIR ABBVIE y busque ayuda médica inmediatamente si tiene alguno de los síntomas de una reacción alérgica severa como los que indican a continuación:
  - dificultad para respirar
  - sibilancias
  - mareos o desmayos
  - irritación de la garganta o ronquera
  - palpitaciones o golpeteo en el pecho (taquicardia)
  - transpiración
  - hinchazón de la cara, los labios o la lengua
  - dolor muscular o articular
  - ampollas o lesiones/erupciones en la piel
  - úlceras o llagas en la boca
- Cambios en la actividad eléctrica del corazón denominado prolongación del intervalo PR. La prolongación del intervalo PR puede causar latidos irregulares. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas como ser:
  - mareos
  - aturdimiento
  - sensación de debilidad o desmayos
  - latido cardíaco anormal
- **Aumento del colesterol y de los niveles de triglicéridos.** El tratamiento con RITONAVIR ABBVIE puede aumentar sus niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos. Su médico deberá realizar análisis de sangre antes de iniciar su tratamiento con RITONAVIR ABBVIE y regularmente para controlar el aumento de sus niveles de colesterol y triglicéridos.
- **Diabetes y nivel elevado de azúcar en sangre (hiperglicemia).** Algunas personas que toman inhibidores de la proteasa incluyendo RITONAVIR ABBVIE pueden tener niveles elevados de azúcar en sangre, desarrollar diabetes o su diabetes pueden empeorar. Informe a su médico si nota algún aumento en la sed u orina frecuentemente mientras toma RITONAVIR ABBVIE.
- **Los cambios en su sistema inmunológico (síndrome de reconstitución inmune)** pueden producirse cuando comienza a tomar medicamentos para el HIV. Su sistema inmunológico puede hacerse más fuerte y comenzar a luchar contra las infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico inmediatamente si está comenzando a tener nuevos síntomas luego de comenzar con su medicamento para el HIV.
- **Cambios en la grasa corporal.** Estos cambios pueden ocurrir en personas que están bajo tratamiento antirretroviral. Los cambios pueden incluir una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), pecho y alrededor de la espalda y zona del estómago. También puede ocurrir pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara. La causa exacta y los efectos a largo plazo de estas condiciones se desconocen.
- **Aumento de la hemorragia para los hemofílicos.** Algunas personas con hemofilia han aumentado la hemorragia con inhibidores de la proteasa, incluyendo RITONAVIR ABBVIE.

LOS EFECTOS COLATERALES MÁS COMUNES DE RITONAVIR ABBVIE INCLUYEN:

- diarrea
- náuseas
- vómitos
- dolor en la boca del estómago y el abdomen
- sensación de cosquilleo o falta de sensibilidad en las manos o pies o alrededor de los labios
- sarpullido

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Director Técnico
AbbVie S.A.

IF-2019-64451607-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-98382098-APN-DERM#ANMAT

- sensación de debilidad o cansancio

Informe a su médico si tiene algún efecto adverso que lo molesta o que no se va.
Estos no son todos los efectos colaterales posibles de RITONAVIR ABBVIE. Para mayor información consulte a su médico o farmacéutico.

¿CÓMO DEBO ALMACENAR A RITONAVIR ABBVIE?

- Almacenar los comprimidos de RITONAVIR ABBVIE a temperatura contralada de 20 a 25°C.
- Almacenar los comprimidos de RITONAVIR ABBVIE en el envase original entregado por el farmacéutico.
- No se recomienda la exposición de los comprimidos de RITONAVIR ABBVIE a humedad elevada fuera de su envase original por períodos mayores a las 2 semanas.
- No usar los comprimidos de RITONAVIR ABBVIE más allá de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER RITONAVIR ABBVIE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE RITONAVIR ABBVIE

A veces se recetan medicamentos para fines distintos a los que figuran en los prospectos de Información para el Paciente. No utilizar este medicamento para una condición para la cual no está prescripto. No compartir este medicamento con otras personas.
Este prospecto resume la información más importante sobre RITONAVIR ABBVIE. Si desea una mayor información, consulte a su médico. Puede consultar a su médico o farmacéutico información sobre RITONAVIR ABBVIE que ha sido redactada para profesionales de la salud. Para mayor información, llamar al 5282-7200.

¿CUÁLES SON LOS INGREDIENTES DE RITONAVIR ABBVIE?

Ingrediente activo: Ritonavir. Excipientes: Cada comprimido recubierto contiene: Copovidona K 28, ; Laurato de Sorbitán,; Sílica Coloidal Anhidra; Estearil Fumarato de Sodio; Fosfato hidrógeno de Calcio Anhidro; Opadry 16B18449.; Agua purificada, c.s

Ritonavir Abbvie Comprimidos Recubiertos: Elaborado por Abbvie GmbH & Co. KG, Knollstrasse 50, 67061 Ludwigshafen, Alemania
AbbVie S. A. - Ing. E. Butty 240 piso 13 (1001) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45183 - Directora Técnica: María Alejandra Blanc - Farmacéutica. Venta bajo receta archivada.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Director Técnico
AbbVie S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-98382098-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Noviembre de 2019

Referencia: Seleccionar Archivo EX-2019-06918139- ABBVIE - Inf. pacientes - Certificado N45.183

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 11:46:22 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 11:46:22 -03:00