

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

Rua Michigan 735, Brooklin  
São Paulo - SP  
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000  
Fax: 55 11 5536 7126



**NORVIR®**  
**(ritonavir)**

**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA**  
**SOLUÇÃO ORAL**  
**80 MG/ML**



## MODELO DE BULA PARA O PACIENTE (VENDA AO COMÉRCIO)

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

#### **NORVIR®** **ritonavir**

#### **APRESENTAÇÕES**

Solução oral de:

80 mg/mL: embalagens com 1 frasco de 240 mL.

#### **VIA ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE**

#### **COMPOSIÇÃO**

NORVIR® (ritonavir) solução oral 80 mg/mL:

Cada mL contém:

ritonavir..... 80 mg

Excipientes: álcool etílico, água deionizada (14,9% v/v), óleo de rícino (10,5% p/v) e propilenoglicol, sacarina sódica (1,0% p/v), ácido cítrico para ajuste do pH (0,277% p/v), óleo de hortelã, sabor de caramelos e corante amarelo FD&C nº 6 (E110).

NORVIR® (ritonavir) solução oral contém 43,2% de álcool etílico (v/v), 26,57% de propilenoglicol (p/v).

### II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### **1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

NORVIR® (ritonavir) é destinado, em combinação com outros antirretrovirais, ao tratamento de pacientes adultos e pediátricos infectados pelo HIV-1, quando uma terapia antirretroviral for indicada com base em evidência clínica e/ou imunológica de progressão da doença. NORVIR® (ritonavir) não cura a infecção por HIV e os pacientes podem adquirir outras doenças associadas à infecção por HIV, incluindo infecções oportunistas.

#### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

NORVIR® (ritonavir) é um inibidor da protease do HIV, apresentando atividade contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).



NORVIR® (ritonavir) é um medicamento de uso contínuo e o início da ação depende de cada paciente. Sua ação e eficácia são mantidas durante os intervalos de doses. Seu médico lhe dará a orientação necessária.

Como é um medicamento de uso contínuo destinado ao tratamento de pacientes infectados pelo HIV, a duração do tratamento depende de orientação médica.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tiveram reações alérgicas graves ao ritonavir ou a quaisquer componentes da fórmula.

Quando ritonavir for coadministrado com outro inibidor de protease, o médico deve verificar as informações completas de prescrição destes inibidores de protease inclusive suas contraindicações.

O uso de NORVIR® (ritonavir) é contraindicado em combinação às seguintes substâncias: antagonistas do receptor alfa1-adrenérgico (cloridrato de alfuzosina), antiarrítmicos (amiodarona, bepridila, flecainida, propafenona, quinidina, encainida), antibióticos (ácido fusídico), antifúngicos (voriconazol), anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), antipsicóticos (blonanserina), derivados de ergot (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), agentes de motilidade gastrintestinal (cisaprida), produtos fitoterápicos (erva-de-São-João - *Hypericum perforatum*), inibidores da HMG-CoA redutase (lovastatina, simvastatina), agonistas beta- adrenérgicos de ação prolongada (salmeterol), neurolépticos (pimozida), inibidores da PDE5 (sildenafil - apenas quando utilizada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar), sedativos/hipnóticos (midazolam, triazolam).

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Advertências e Precauções:**

Quando ritonavir for coadministrado com outro inibidor de protease, o médico deve verificar as informações completas de prescrição destes inibidores de protease inclusive suas advertências e precauções.

**Reações alérgicas:** foram relatadas reações alérgicas, incluindo urticária (alergia de pele), erupções leves de pele, bronco espasmos (estreitamento das vias aéreas), angioedema (inchaço dos lábios e pálpebras) e, raramente, anafilaxia (alergia grave) e síndrome de Stevens-Johnson.



**Reações hepáticas (do fígado):** o ritonavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar ritonavir a pacientes com insuficiência do fígado moderada a grave.

Elevações de transaminases hepáticas (enzimas do fígado) excedendo cinco vezes o limite superior de normalidade, hepatite clínica e icterícia (coloração amarela na pele) ocorreram em pacientes recebendo ritonavir isoladamente ou em combinação a outros medicamentos antirretrovirais. Pode haver um risco aumentado de elevação de transaminases em pacientes com hepatite B ou C subjacente. Portanto, deve-se ter cautela quando se administrar ritonavir a pacientes com doença do fígado pré-existente, alterações em enzimas hepáticas ou hepatite.

Houve relatos de disfunção do fígado, incluindo alguns óbitos. Esses casos geralmente ocorreram em pacientes utilizando múltiplos medicamentos concomitantes e/ou com AIDS avançada. Uma relação causa/efeito definitiva não foi estabelecida.

**Pancreatite:** pancreatite (inflamação do pâncreas) foi observada em pacientes em uso de ritonavir, incluindo aqueles que desenvolveram aumento dos triglicérides (hipertrigliceridemia). Alguns casos fatais foram relatados. Pacientes com doença avançada pelo HIV podem apresentar risco aumentado de elevação de triglicérides e pancreatite.

Pancreatite deve ser considerada se ocorrerem sinais clínicos (náusea, vômitos, dor abdominal) ou alterações laboratoriais (como valores aumentados de lipase ou amilase) sugestivos de pancreatite. Pacientes que apresentem estes sinais ou sintomas devem entrar em contato com seu médico imediatamente, para avaliar a continuidade do tratamento.

**Diabetes mellitus/Hiperglicemia (alta taxa de açúcar no sangue):** foram relatados aparecimento de diabetes mellitus, exacerbação de diabetes mellitus pré-existente e hiperglicemia em pacientes infectados por HIV que receberam tratamento com inibidores da protease. Alguns pacientes necessitaram iniciar ou ajustar as doses de insulina ou hipoglicemiantes orais para o tratamento destes eventos. Em alguns casos ocorreu cetoacidose diabética (disfunção metabólica grave causada pela deficiência relativa ou absoluta de insulina). Nos pacientes que descontinuaram o tratamento com inibidores da protease, a hiperglicemia persistiu em alguns casos. Como estes eventos foram relatados espontaneamente durante a prática clínica, não se pôde estimar a sua frequência e uma relação causal entre o tratamento com inibidores da protease e estes eventos não foi estabelecida.

### Toxicidade em recém-nascidos prematuros

Uma dose segura e eficaz de NORVIR® (ritonavir) solução oral na população de recém-nascidos prematuros não foi estabelecida. NORVIR® (ritonavir) solução oral contém álcool (43,2% v/v) e propilenoglicol (26,57% p/v).



NORVIR® (ritonavir) solução oral não deve ser utilizado por recém-nascidos prematuros no período imediato ao pós-natal devido à possibilidade de toxicidade. O álcool inibe competitivamente o metabolismo do propilenoglicol podendo levar a concentrações elevadas de propilenoglicol quando administrado concomitantemente. Recém-nascidos prematuros podem apresentar um risco aumentado de reações adversas associadas ao propilenoglicol devido à habilidade diminuída de metabolização do propilenoglicol, levando ao seu acúmulo e eventos adversos potenciais. O médico deve levar em consideração a quantidade total de álcool e propilenoglicol para todos os medicamentos, incluindo NORVIR® (ritonavir) solução oral, que são administrados em crianças, a fim de evitar a toxicidade com estes excipientes.

**Antipsicóticos:** deve-se ter cautela no uso concomitante de NORVIR® (ritonavir) e quetiapina. Devido a inibição da enzima CYP3A por ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina, podendo levar a efeitos tóxicos relacionados a este antipsicótico.

**Corticosteróides:** o uso concomitante de ritonavir e fluticasona ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela enzima CYP3A4 não é recomendado a menos, na avaliação médica, os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. O uso combinado de ritonavir e propionato de fluticasona pode aumentar显著mente a concentração de propionato de fluticasona no plasma e reduzir a concentração de cortisol. Efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal, foram relatados quando ritonavir foi administrado concomitantemente a propionato de fluticasona ou budesonida inalável ou intranasal..

**Agentes da disfunção erétil (Inibidores da PDE5):** a coadministração de ritonavir e avanafil não é recomendada. O uso de NORVIR® (ritonavir) e sildenafil, tadalafil ou vardenafila pode causar aumento no risco de efeitos adversos associados a essas drogas, incluindo hipotensão (pressão arterial baixa) e ereção prolongada. O uso concomitante de ritonavir e sildenafil é contraindicado a pacientes com hipertensão arterial pulmonar (pressão alta no pulmão).

**Produtos fitoterápicos:** pacientes utilizando ritonavir não devem usar produtos contendo erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*), pois a administração concomitante pode reduzir as concentrações de ritonavir no sangue. Isto pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.



**Inibidores da HMG-CoA redutase:** os inibidores da HMG-CoA redutase, medicamentos que atuam na redução do colesterol, tais como a lovastatina e simvastatina, podem apresentar um aumento acentuado de suas concentrações no sangue quando administrados juntamente a NORVIR® (ritonavir). Considerando que as concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia (alterações nos músculos), incluindo a rabdomiólise (destruição muscular), a combinação desses medicamentos com NORVIR® (ritonavir) é contraindicada. Quando a administração em conjunto com atorvastatina estiver indicada, deve-se utilizar a menor dose possível. Mesmo considerando que a eliminação de rosuvastatina não é dependente do CYP3A, uma elevação da exposição de rosuvastatina foi relatada com o uso concomitante com ritonavir. As interações com pravastatina e fluvastatina não são esperadas. Se houver indicação de tratamento combinado de NORVIR® (ritonavir) com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se utilizar pravastatina ou fluvastatina.

**Antagonistas de receptor alfa1-adrenérgico:** com base em estudos de interação medicamentosa com cetoconazol e alfuzosina, um aumento significativo de alfuzosina ocorreu quando da administração de ritonavir. Portanto, alfuzosina não deve ser administrada com ritonavir.

**Antimicobacterianos:** saquinavir/ritonavir , não devem ser administrado concomitantemente com rifampicina, devido ao risco de hepatotoxicidade (toxicidade do fígado) grave (aumento das transaminases hepáticas), se os três medicamentos forem administrados concomitantemente.

**Inibidor de protease:** tipranavir coadministrado a ritonavir foi associado com relatos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo algumas fatalidades. É necessária vigilância extra em pacientes com hepatite B crônica ou infecção por hepatite C, já que esses pacientes têm um risco aumentado de hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).

**Resistência/Resistência cruzada:** não se sabe qual será o efeito do tratamento com ritonavir sobre a atividade dos medicamentos inibidores de protease administrados concomitantemente ou subsequentemente ao NORVIR® (ritonavir).

**Exames laboratoriais:** ritonavir foi associado a alterações de triglicírides, colesterol, transaminases (AST e ALT), GGT, CPK e ácido úrico. Recomenda-se realizar testes laboratoriais antes do início do tratamento com ritonavir e periodicamente durante o tratamento, ou na presença de sinais ou sintomas clínicos.



**Hemofilia (distúrbio hereditário originado de um defeito da coagulação sanguínea, provocando sangramento):** foi relatado sangramento aumentado, incluindo hematomas espontâneos de pele e hemartrose (derrame de sangue numa articulação), em pacientes com hemofilia tipo A e B, tratados com inibidores de protease. Em alguns casos foi administrado fator VIII adicional.

**Efeitos no eletrocardiograma:** NORVIR® (ritonavir) mostrou causar discreta alteração no eletrocardiograma em alguns pacientes. NORVIR® (ritonavir) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e alterações do ritmo cardíaco.

**Redistribuição de gordura:** foi observada redistribuição ou acúmulo de gordura no corpo, incluindo obesidade, aumento de gordura dorsocervical (corcunda de búfalo), emagrecimento das extremidades, perda de gordura na face, aumento das mamas e “aparência cushingóide” (face arredondada) em pacientes que receberam medicamento para tratar o HIV (terapia antirretroviral).

**Alterações lipídicas:** o tratamento com ritonavir isoladamente ou em combinação com saquinavir resultou em aumentos substanciais na concentração de triglicérides e colesterol total. Dosagens de triglicérides e colesterol devem ser solicitadas pelo seu médico antes do início e a intervalos periódicos durante o tratamento com NORVIR® (ritonavir). Alterações lipídicas devem ser controladas de forma clinicamente apropriada.

**Síndrome da Reconstituição Imunológica:** tal síndrome foi relatada em pacientes infectados por HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo ritonavir. Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, quando o sistema imunológico reage, pacientes podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções assintomáticas ou a infecções oportunistas latentes (como infecção causada por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci*, ou tuberculose), que podem necessitar de avaliação e tratamentos adicionais.

Alterações autoimunes [como Doença de Graves (doença que afeta o funcionamento da tireoide), polimiosite (doença inflamatória que afeta os músculos) e Síndrome de Guillain-Barré (doença aguda associada à fraqueza muscular e paralisia)] também foram reportadas durante a fase de reconstituição imunológica, no entanto, o tempo de início é muito variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

## Cuidados e advertências para populações especiais



**Uso em idosos:** não há recomendações específicas para o uso de NORVIR® (ritonavir) em idosos.

**Uso pediátrico:** em pacientes com idade entre 1 mês e 21 anos, infectados por HIV, a atividade antiviral e o perfil de eventos adversos observados foram similares aos de pacientes adultos. Este medicamento não foi estudado em crianças menores de 1 mês de idade.

**Uso na gravidez e lactação:** NORVIR® (ritonavir) não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, a menos que, na opinião do médico, os benefícios potenciais justifiquem claramente os possíveis riscos. Não se recomenda que mulheres infectadas pelo HIV amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do HIV.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Interações medicamentosas:**

Quando ritonavir for coadministrado com outro inibidor de protease, o médico deve verificar as informações completas de prescrição destes inibidores de protease inclusive suas interações medicamentosas.

NORVIR® (ritonavir) não deve ser utilizado com certos tipos de medicamentos, pois podem ocorrer potenciais eventos adversos sérios ou diminuição da atividade de quaisquer dos medicamentos utilizados.

O fumo está associado à uma redução da concentração de ritonavir no sangue, podendo haver diminuição da ação do medicamento.

O monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos pelo médico é recomendado quando estas substâncias forem administradas concomitantemente ao ritonavir. A redução de dose pode ser necessária em alguns casos.

#### **Interações com importantes considerações:**

**dissulfiram/metronidazol:** a solução oral de ritonavir contém etanol (43%); portanto, a administração concomitante de ritonavir e dissulfiram ou medicamentos com reações semelhantes ao dissulfiram (ex.: metronidazol) deve ser evitada.

**corticosteróides:** o uso combinado de ritonavir e fluticasona ou outro glicocorticóide metabolizado pela CYP3A4, não é recomendado a menos que na opinião do médico, os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticóides, incluindo Síndrome de Cushing (aumento de cortisol no sangue) e supressão adrenal.(diminuição da atividade da glândula adrenal). Considerar drogas alternativas ao propionato de fluticasona ou budesonida, particularmente quando o uso for prolongado.



**erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*):** pacientes utilizando ritonavir não devem usar produtos contendo erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*), pois a administração concomitante pode reduzir as concentrações plasmáticas de ritonavir que pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.

**saquinavir/ritonavir + rifampicina:** saquinavir e ritonavir não devem ser administrados com rifampicina devido ao risco de hepatotoxicidade (toxicidade do fígado) grave (apresentado pelo aumento das transaminases) se os três medicamentos forem administrados concomitantemente.

**simeprevir:** um estudo demonstrou que a administração concomitante de simeprevir com ritonavir resultou em um aumento na concentração de simeprevir. Não é recomendada a coadministração de ritonavir e simeprevir.

**sildenafil:** o uso concomitante de sildenafil e ritonavir é contraindicado em pacientes com hipertensão (pressão alta) arterial pulmonar.

**voriconazol:** a administração de voriconazol juntamente a ritonavir é contraindicada

#### **Interações com recomendações de alteração de dose e monitoramento:**

Eventos cardíacos e neurológicos foram reportados quando ritonavir foi coadministrado a disopiramida, mexiletina, nefazodona ou fluoxetina. A possibilidade de interação medicamentosa não deve ser excluída.

**bosentana:** a coadministração de bosentana e ritonavir pode aumentar a concentração de bosentana no sangue. Consulte as informações da bula de bosentana.

**buspirona:** quando coadministrada com ritonavir, é recomendado que se use com cautela uma dose baixa ou que se faça uma redução da dosagem.

**claritromicina:** não é necessária uma redução na dosagem em pacientes com função renal normal. Entretanto, para pacientes com função renal comprometida, o médico deverá ajustar a dose de acordo com a depuração de creatinina. Doses de claritromicina superiores a 1 g diário não devem ser administradas com ritonavir.

**colchicina:** é esperado um aumento das concentrações de colchicina quando coadministrado com ritonavir. Consulte as informações da bula de colchicina.

**delavirdina:** com base na comparação de dados históricos, a farmacocinética de delavirdina não parece ser afetada pelo ritonavir. Quando usado juntamente a delavirdina, pode-se considerar a redução na dose de ritonavir.

**desipramina:** redução na dosagem de desipramina deve ser considerada em pacientes recebendo esta combinação.

**didanosina (ddl):** não é necessário ajuste de dosagem de ddl, contudo, os dois medicamentos devem ser administrados separadamente, com 2,5 horas de intervalo, para evitar incompatibilidade das formulações.



**digoxina:** atenção especial deve ser dada quando digoxina e ritonavir forem administrados concomitantemente, com monitoramento apropriado dos níveis de digoxina no sangue.

**fentanila:** a coadministração com ritonavir resulta em aumento das concentrações plasmáticas de fentanila. É recomendada monitoração cuidadosa da terapêutica e dos eventos adversos (incluindo depressão respiratória) quando fentanila é coadministrada com ritonavir.

**indinavir:** o ritonavir inibe o metabolismo do indinavir. A coadministração do ritonavir e indinavir resultará em aumento das concentrações do indinavir. O risco de nefrolitíase (cálculos nos rins) pode estar aumentado quando doses de indinavir  $\geq$  800 mg duas vezes ao dia são administradas concomitantemente ao ritonavir. Nestas condições, recomenda-se adequada hidratação e monitoração dos pacientes.

**cetoconazol:** não há necessidade de ajuste de dosagem do ritonavir; entretanto, doses de cetoconazol de 200 mg/dia ou mais em combinação com ritonavir devem ser usadas com cautela e uma redução de dosagem pode ser considerada.

**maraviroque:** a administração concomitante de maraviroque e ritonavir aumenta os níveis plasmáticos de maraviroque. A dose de maraviroque deve ser reduzida durante a coadministração com ritonavir. Para mais detalhes consulte as informações completas na bula de maraviroque.

**metadona:** a administração concomitante de ritonavir e metadona resultou em diminuição das concentrações de metadona. Um aumento na dosagem de metadona pode ser considerado.

**contraceptivos orais e adesivos:** pacientes que utilizam anticoncepcionais orais e adesivos devem tomar medidas adicionais para evitar gravidez durante o uso de NORVIR® (ritonavir). O aumento da dosagem de contraceptivos orais e adesivos contendo etinilestradiol ou substituição por métodos alternativos de contracepção deve ser considerado.

**quetiapina:** devido a inibição da enzima CYP3A por ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina. Para instruções de dose de quetiapina, consultar suas informações de prescrição.

**rifabutina:** uma redução na dosagem de rifabutina de pelo menos três-quartos (3/4) da dose usual de 300 mg/dia é recomendada (ex. 150 mg em dias alternados ou três vezes por semana). Uma redução adicional na dosagem pode ser necessária.

**rivaroxaban:** a coadministração de ritonavir e rivaroxaban resultou em um aumento da exposição de rivaroxaban podendo aumentar o risco de sangramentos.

**avanafil:** um estudo demonstrou que a administração concomitante de avanafil e ritonavir resultou em um aumento na concentração de avanafil. A coadministração de ritonavir com avanafil não é recomendada.

**sildenafil:** para o tratamento da disfunção erétil, usar a sildenafil com atenção, em doses reduzidas de 25 mg a cada 48 horas, com monitoramento



dos efeitos adversos. Espera-se que a coadministração de ritonavir e sildenafile aumente substancialmente as concentrações de sildenafile e possa resultar em aumento dos eventos adversos associados à sildenafile, incluindo hipotensão (pressão baixa), sícope (perda súbita e transitória da consciência), alterações visuais e ereção prolongada.

**tadalafila:** usar tadalafil, para o tratamento de disfunção erétil, com atenção, em doses reduzidas de, no máximo, 10 mg a cada 72 horas, com monitoramento dos efeitos adversos. O médico deve consultar as informações da bula de tadalafil quando esta for coadministrada com ritonavir em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (pressão alta no pulmão).

**teofilina:** um estudo demonstrou que a administração concomitante de ritonavir e teofilina resultou em decréscimo da concentração de teofilina. Aumento da dosagem de teofilina pode ser necessário.

**trazodona:** o uso combinado de ritonavir e trazodona pode aumentar a concentração de trazodona. Efeitos adversos como náuseas, vertigens, hipotensão e sícope foram observados. A combinação deve ser usada com atenção e uma dose menor de trazodona pode ser considerada.

**vardenafila:** usar vardenafila com atenção, em doses reduzidas de, no máximo, 2,5 mg a cada 72 horas, com monitoramento dos efeitos adversos.

**varfarina:** a gama de efeitos da coadministração do ritonavir sobre a ação anticoagulante da varfarina é difícil de ser prevista com base em resultados de estudos. Recomenda-se controle inicial frequente do INR durante a coadministração de ritonavir e varfarina.

**Agentes anticancerígenos (dasatinibe, nilotinibe, vincristina, vimblastina):** as concentrações séricas podem aumentar quando houver coadministração de ritonavir, resultando em um possível aumento na incidência de eventos adversos.

### **Outras interações medicamentosas:**

**alprazolam:** foi observado um efeito na curva do efeito sedativo, mas não na extensão da sedação. Discreta depressão psicomotora foi confundida com um efeito de aprendizado. Estes resultados são inconsistentes com o efeito farmacológico do alprazolam. Estes resultados não foram considerados clinicamente significantes.

**amprenavir:** as concentrações do inibidor de protease do HIV amprenavir são aumentadas quando coadministrado a ritonavir.

**bupropiona:** é esperado que a administração concomitante de bupropiona e doses repetidas de ritonavir reduza os níveis de bupropiona.

**efavirenz:** o uso de ritonavir em combinação a efavirenz leva ao aumento de ambas as substâncias no sangue.

**ácido fusídico:** presume-se que a administração combinada de inibidores de proteases, incluindo ritonavir e ácido fusídico resulte em aumento das



concentrações tanto de ácido fusídico como do inibidor de protease no plasma.

**nelfinavir:** a administração concomitante de 400 mg de ritonavir duas vezes ao dia aumenta significativamente as concentrações do M8 (o principal metabólito do nelfinavir) e resulta em pequenos aumentos nas concentrações do nelfinavir.

**raltegravir:** um estudo demonstrou que a coadministração de 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia e 400 mg de raltegravir uma vez ao dia resultou em redução mínima da quantidade de raltegravir no sangue.

**saquinavir:** o ritonavir inibe extensamente o metabolismo do saquinavir resultando em concentrações do saquinavir muito aumentadas. Quando usados em terapia combinada por até 24 semanas, doses maiores que 400 mg duas vezes ao dia tanto de saquinavir quanto de ritonavir foram associadas a um aumento de eventos adversos.

**sulfametoxazol(trimetoprima):** a administração concomitante de ritonavir e sulfametoxazol(trimetoprima) resultou em um decréscimo nas concentrações de sulfametoxazol e aumento nas concentrações de trimetoprima. Pode não ser necessário ajuste de dosagem.

**zidovudina (AZT):** a administração concomitante de ritonavir e zidovudina resultou em uma diminuição da concentração sanguínea da zidovudina. Por outro lado, foi observado pouco ou nenhum efeito na farmacocinética do ritonavir. Pode não ser necessário ajuste de dosagem de zidovudina durante terapia concomitante com ritonavir.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus da AIDS e falha no tratamento.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

NORVIR® (ritonavir) solução oral deve ser mantido em temperatura controlada de 20 a 25°C.

Após aquisição pelo paciente, o produto pode ser mantido em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) desde que seja consumido dentro de 1 mês. Não refrigerar.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem**



**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Características físicas e organolépticas**

NORVIR® (ritonavir) solução oral é uma solução límpida, alaranjada e de sabor amargo.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Os médicos devem consultar as informações completas de prescrição e estudos clínicos sobre inibidores da protease para verificar se estes são coadministrados com doses reduzidas de ritonavir.

NORVIR® (ritonavir) solução oral deve ser administrado por via oral, de preferência com alimentos. Agitar bem antes de usar.

A duração do tratamento depende de orientação médica, a partir da avaliação clínica e laboratorial de cada paciente.

#### **Modo de preparo:**

Para abrir o frasco de NORVIR® (ritonavir) solução oral, aperte a tampa para baixo e gire. Use o copo-medida fornecido para medir a dose. Seque bem o copo-medida antes de colocar a dose. Coloque o medicamento no copo-medida até a marca, de acordo com a dose indicada pelo médico. O copo-medida de NORVIR® (ritonavir) solução oral deve ser lavado imediatamente após o uso com água quente e detergente; não usar máquina de lavar louça. A limpeza imediata retira resíduos de medicamento. O copo-medida precisa estar seco antes de ser usado.

NORVIR® (ritonavir) solução oral pode deixar um sabor desagradável na boca. Para diminuí-lo, NORVIR® (ritonavir) pode ser misturado com leite achocolatado. Misture só uma dose por vez e tome-a imediatamente. Não misture com água.

#### **Posologia**



NORVIR® (ritonavir) solução oral geralmente é administrado 2 vezes por dia. Quando administrado em combinação a outros inibidores da protease, a dose será definida pelo médico.

A dose máxima diária de ritonavir é de 600 mg (7,5 mL) duas vezes ao dia, ou seja, 1.200 mg (15 mL) totais por dia.

### **Adultos**

A dose recomendada de NORVIR® (ritonavir) solução oral é de 600 mg (7,5 mL) duas vezes por dia.

Para ajudar a reduzir os eventos adversos, habitualmente, inicia-se o tratamento com doses menores, com aumentos gradativos, até que se chegue à dose completa.

NORVIR® (ritonavir) deve ser iniciado com doses de, no mínimo, 300 mg (3,75 mL) duas vezes ao dia durante período de três dias, com incrementos de 100 mg (1,25 mL) duas vezes ao dia, até atingir a dose máxima de 600 mg (7,5 mL) duas vezes ao dia em um período não superior a 14 dias. Os eventos adversos frequentemente observados no início do tratamento, como distúrbios gastrintestinais leves a moderados e parestesia, podem diminuir com a continuidade do tratamento. Os pacientes não devem ser mantidos com dose de 300 mg (3,75 mL) duas vezes ao dia por mais de três dias.

### **Crianças**

NORVIR® (ritonavir) deve ser utilizado em combinação com outros agentes antirretrovirais.

A dose recomendada de ritonavir em crianças com mais de 1 mês de idade é de 350 a 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, por via oral, duas vezes por dia e não deve exceder 600 mg (7,5 mL) duas vezes por dia. NORVIR® (ritonavir) deve ser iniciado com doses duas vezes ao dia de 250 mg/m<sup>2</sup> e incrementos de 50 mg/m<sup>2</sup> em cada dose, em intervalos de 2 a 3 dias. Se os pacientes não tolerarem a dose máxima diária devido às reações adversas, a dose máxima tolerada deve ser utilizada como tratamento de manutenção, em combinação com outros agentes antirretrovirais. Sempre que possível, a dose deve ser administrada através de uma seringa calibrada.

Fica a critério do médico prescritor a escolha pela apresentação que mais se adeque ao paciente pediátrico.

A tabela abaixo apresenta o guia para doses pediátricas de NORVIR® (ritonavir) baseando-se na Área de Superfície Corporal.

### **POSOLOGIA PEDIÁTRICA**



Área de superfície corporal (m <sup>2</sup> )*	2 doses diárias 250 mg/m <sup>2</sup>	2 doses diárias 300 mg/m <sup>2</sup>	2 doses diárias 350 mg/m <sup>2</sup>	2 doses diárias 400 mg/m <sup>2</sup>
0,20	0,6 mL (50mg)	0,75 mL (60 mg)	0,9 mL (70 mg)	1,0 mL (80 mg)
0,25	0,8 mL (62,5mg)	0,9 mL (75 mg)	1,1 mL (87,5 mg)	1,25 mL (100 mg)
0,50	1,6 mL (125 mg)	1,9 mL (150 mg)	2,2 mL (175 mg)	2,5 mL (200 mg)
0,75	2,3 mL (187,5 mg)	2,8 mL (225 mg)	3,3 mL (262,5 mg)	3,75 mL (300 mg)
1,00	3,1 mL (250 mg)	3,75 mL (300 mg)	4,4 mL (350 mg)	5 mL (400 mg)
1,25	3,9 mL (312,5 mg)	4,7 mL (375 mg)	5,5 mL (437,5 mg)	6,25 mL (500 mg)
1,50	4,7 mL (375 mg)	5,6 mL (450 mg)	6,6 mL (525 mg)	7,5 mL (600 mg)

\*A área de superfície corporal (ASC) pode ser calculada com a seguinte equação: ASC (m<sup>2</sup>) = [Altura (cm) X peso (kg) / 3600]<sup>1/2</sup>

O médico deve levar em consideração a quantidade total de álcool e propilenoglicol para todos os medicamentos, incluindo NORVIR® (ritonavir) solução oral, que são administrados em crianças, a fim de evitar a toxicidade com estes excipientes.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de tomar uma dose de NORVIR® (ritonavir), tome-a tão logo se lembre. Se estiver próximo à dose seguinte, espere e tome a dose no horário previsto. Não duplique a dose seguinte.



**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Quando ritonavir for coadministrado com outro inibidor de protease, o médico deve verificar as informações completas de prescrição destes inibidores de protease inclusive suas reações adversas.

### **Adultos**

**Reações adversas muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

**Alterações do sistema nervoso:** disgeusia (alteração do paladar), cefaléia (dor de cabeça) e parestesia (sensações cutâneas sem estimulação).

**Alterações gastrintestinais:** diarréia, náusea, parestesia oral e vômito.

**Gerais:** fadiga (cansaço).

**Reações adversas comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

**Alterações laboratoriais:** aumento sanguíneo de triglicérides, teste de função hepática (do fígado) anormal.

**Alterações sanguíneas e linfáticas:** linfadenopatia (aumento dos gânglios).

**Alterações do sistema nervoso:** distúrbio de atenção, tontura, hiperestesia (exaltação da sensibilidade), hipoestesia (diminuição da sensibilidade), hiporreflexia (diminuição de reflexos), neuropatia (dano em um ou mais nervos) periférica, sonolência e tremor.

**Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais:** dispnéia (falta de ar), tosse, dor orofaríngea, irritação na garganta.

**Alterações gastrintestinais:** desconforto abdominal, distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior, fezes alteradas, constipação (prisão de ventre), boca seca, indigestão, eructação, flatulência e hipoestesia oral (sensação de boca dormente).

**Alterações renais e urinárias:** disúria (dificuldade para urinar).

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** hiperidrose (sudorese excessiva), suores noturnos, prurido (coceira), rash, rash maculopapular, rash papular e sensação de queimação na pele.

**Alterações metabólicas e nutricionais:** diminuição do apetite e hipertrigliceridemia (aumento do colesterol sanguíneo), perda de peso.

**Alterações musculoesqueléticas e de articulações:** artralgia (dor nas articulações), espasmos musculares e mialgia (dor muscular).

**Infestações e infecções:** faringite.



**Alterações vasculares:** rubor, fogachos (ondas de calor).

**Gerais:** astenia (fraqueza), calafrios, calor, indisposição, edema (inchaço periférico, dor e febre).

**Alterações psiquiátricas:** ansiedade, depressão e insônia.

**Reações adversas incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

**Alterações laboratoriais:** anormalidade de enzimas hepáticas.

**Alterações cardíacas:** palpitações, taquicardia (aumento da frequência cardíaca), taquicardia sinusal (taquicardia é originada no nódulo sinusal), aumento do fluxo cardíaco.

**Alterações sanguíneas e linfáticas:** anemia, neutropenia (quantidade reduzida de neutrófilos no sangue) e trombocitopenia (quantidade reduzida de plaquetas no sangue).

**Alterações do sistema nervoso:** ageusia (perda de paladar), amnésia (perda de memória), alterações de equilíbrio, descoordenação, vertigem postural, hipogeusia (diminuição do paladar), danos mentais, parosmia (sensação distorcida do olfato), pré-síncope, hiperatividade psicomotora, síncope (perda súbita e transitória da consciência), alteração no campo visual.

**Alterações visuais:** visão anormal, dor ocular, uveíte (inflamação do trato uveal, que inclui a íris, o corpo ciliar e a coróide do olho), acuracidade visual diminuída, visão turva, prejuízo visual.

**Alterações do ouvido e labirinto:** desconforto auricular, dor de ouvido, zumbido e vertigem.

**Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais:** garganta seca, soluços, dificuldade de respirar, roncos no peito, alterações respiratórias.

**Alterações gastrintestinais:** estomatite aftosa (aftas), quelite (inflamação nos lábios), colite (doença inflamatória intestinal), disfagia (dificuldade de deglutição), desconforto epigástrico, fezes pálidas, gastrite, hipermotilidade gastrintestinal, sons gastrintestinais anormais, doença do refluxo gastroesofágico, gengivite (inflamação gengival), glossodinia (dor na língua), hematoquesia (sangue nas fezes), hemorróida, ulcerações na boca, dor esofágica, proctalgia (distúrbio anorrectal), tentativa de vômito sem êxito e estomatite (sapinho).

**Alterações renais e urinárias:** noctúria (urina noturna), poliúria (aumento do volume urinário) e polaquiúria (aumento da frequência das micções).

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** acne, suor frio, pele seca, eczema, eritema, petequia (pequenos pontos vermelhos), reação de fotossensibilidade, rash eritematosa, rash macular, rash pruriginosa, seborréia (produção excessiva de sebo no couro cabeludo), esfoliação da pele (rash esfoliativo), irritação da pele, aquecimento da pele e urticária (alergia de pele).

**Alterações metabólicas e nutricionais:** desidratação e diabetes mellitus.



**Alterações musculoesqueléticas e de articulações:** dor nas costas, dor na costela, rigidez na articulação, inchaço na articulação, espasmo muscular, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética, dor no pescoço e sensação de peso.

**Infestações e infecções:** foliculite, rinite, sinusite e infecção viral.

**Alterações vasculares:** frieza periférica.

**Alterações do sistema imune:** hipersensibilidade (reação alérgica).

**Gerais:** desconforto no peito, dor torácica, desconforto, frio, nervosismo, modo de andar anormal, sintomas de gripe, irritabilidade, delicadeza e sede, aumento da temperatura corpórea.

**Alterações hepatobiliáres:** hepatite (inflamação do fígado), hepatomegalia (aumento do fígado além de seu tamanho normal), hepatotoxicidade (toxicidade do fígado) e amolecimento do fígado.

**Alterações do sistema reprodutivo e mamas:** disfunção erétil (impotência) e alterações penianas.

**Alterações psiquiátricas:** alterações nos sonhos, agitação, confusão, desorientação, euforia, alucinações, diminuição da libido, nervosismo e alterações de sono.

**Danos, envenenamento e complicações de procedimento:** contusão e queimadura de sol.

**Procedimentos médicos e cirúrgicos:** vasodilatação.

**Reações adversas raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

**Alterações laboratoriais e investigações:** diminuição da hemoglobina e exames neurológicos anormais.

**Alterações sanguíneas e linfáticas:** linfadenite (inflamação de gânglios linfáticos) e linfocitose (aumento do número de linfócitos no sangue).

**Alterações do sistema nervoso:** ataxia (falta de coordenação dos movimentos), alterações cognitivas, convulsão, convulsão do tipo Grande Mal, enxaqueca, contrações musculares involuntárias, neuralgia (dor em um ou mais nervos), paralisia, sono de baixa qualidade e sedação.

**Alterações visuais:** blefarite (inflamação comum e persistente das pálpebras), diplopia (visão dupla), irite (inflamação da íris), fotofobia e escotoma cintilante (pontos brilhantes na visão).

**Alterações do ouvido e labirinto:** hipoacusia (deficiência auditiva).

**Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais:** broncoespasmo (estreitamento das vias aéreas), epistaxe (sangramento pelo nariz), hipoventilação (diminuição da quantidade de ar que entra e sai dos pulmões durante a respiração), distúrbio pulmonar, congestão nasal, edema (inchaço) faríngeo, congestão sinusal e espirros.

**Alterações gastrintestinais:** prurido (coceira) anal, distúrbio retal, doença de Crohn (doença inflamatória séria do trato gastrintestinal), diarréia



sanguinolenta, fezes sem cor, distúrbio gastrintestinal, hipercloridria (acidez estomacal), edema e inchaço dos lábios, ulceração labial, esofagite (inflamação do esôfago), pancreatite (inflamação do pâncreas), incapacidade de defecar e ulceração lingual.

**Alterações renais e urinárias:** hematúria (sangue na urina), nefrolitíase (cálculos nos rins) e insuficiência renal (dos rins).

**Alterações da pele e tecido subcutâneo:** dermatite, dermatite acneiforme, dermatite de contato, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, equimose (hematomas), erupção esfoliativa, edema periorbital, psoríase, rash folicular, rash vesicular, rosácea (doença vascular inflamatória), dermatite seborréica, edema (inchaço) facial, telangiectasia (dilatação anormal dos vasos sanguíneos).

**Alterações metabólicas e nutricionais:** hipercolesterolemia (alto nível de colesterol no sangue), hiperglicemias (alta taxa de açúcar no sangue), hiperlipemias (aumento da taxa de gordura no sangue), hipovitaminose (deficiência de vitaminas), polidipsia (sede em demasia).

**Alterações musculoesqueléticas e de articulações:** artropatia (dificuldade de se mover), miosite (inflamação muscular) e dor mandibular.

**Infestações e infecções:** gastroenterite (inflamação do estômago e intestino), hepatite infecciosa, síndrome gripal, abscesso dentário e uretrite (inflamação da uretra).

**Alterações vasculares:** hipotensão (pressão arterial baixa), hipotensão postural, distúrbio vascular periférico.

**Gerais:** edema (inchaço).

**Alterações hepatobiliáres:** colangite (inflamação das vias biliares).

**Alterações psiquiátricas:** alterações de ciclotimia, alterações emocionais, perda de libido, depressão maior, pesadelos, inquietação, inibição sexual, terror noturno, alteração do pensamento e tiques.

**Danos, envenenamento e complicações de procedimento:** quedas e ferimentos accidentais.

### **Experiência pós-comercialização:**

Os seguintes eventos foram relatados durante o período de comercialização de NORVIR® (ritonavir). A frequência das reações adversas na pós comercialização é desconhecida:

**Alterações do sistema nervoso:** há relatos de convulsões. Relação de causa e efeito não foi estabelecida.

**Distúrbios metabólicos e nutricionais:** desidratação, geralmente associada a sintomas gastrintestinais, e algumas vezes resultando em hipotensão (pressão baixa), síncope (desmaio) ou insuficiência renal. Síncope, hipotensão ortostática e insuficiência renal também foram relatadas sem evidência de desidratação.



**Alterações cardíacas:** há relatos de infarto do miocárdio (músculo do coração).

**Alterações do sistema reprodutor:** menorragia (menstruação abundante ou prolongada).

**Alterações de pele e tecido subcutâneo:** necrólise epidérmica tóxica (reação severa que provoca descolamento da pele).

### Pacientes Pediátricos

O ritonavir foi estudado em pacientes pediátricos com idades entre 1 mês e 21 anos. O perfil de eventos adversos observado durante os estudos clínicos pediátricos foi similar àquele de pacientes adultos.

Vômito, diarréia, e erupção cutânea/alergia foram os únicos eventos adversos clínicos relacionados à droga de intensidade moderada a grave observados em >2% dos pacientes pediátricos registrados em estudos clínicos do ritonavir.

### Anormalidades Laboratoriais

As seguintes anormalidades laboratoriais ocorreram em mais de 3% dos pacientes pediátricos que receberam tratamento com ritonavir, seja sozinho ou combinado com inibidores da transcriptase reversa: neutropenia (quantidade reduzida de neutrófilos no sangue), hiperamilasemia (aumento da amilase sanguínea), trombocitopenia (quantidade reduzida de plaquetas no sangue), anemia e AST (enzima do fígado) elevada.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A experiência humana de superdosagem aguda com ritonavir é limitada. Um paciente em um ensaio clínico tomou 1500 mg/dia de ritonavir durante 2 dias e relatou parestesia (sensações cutâneas sem estimulação), que regrediu depois que a dose foi reduzida. Um caso de insuficiência dos rins com eosinofilia (aumento da concentração de eosinófilos no sangue) foi relatada com superdosagem de ritonavir na fase de pós comercialização.

### Tratamento da superdosagem

Não há antídoto específico para ritonavir. O tratamento de superdosagem com ritonavir deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo o monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. É proposto que o tratamento da superdosagem inclua também lavagem gástrica e administração de carvão ativado. Como ritonavir é extensamente



metabolizado pelo fígado e altamente ligado a proteínas plasmáticas, é improvável que a diálise seja benéfica na remoção significativa do fármaco. Em caso de superdosagem com NORVIR® (ritonavir), deve-se procurar socorro médico imediatamente. Entretanto, a diálise pode remover o álcool e o propilenoglicol no caso de superdosagem com NORVIR® (ritonavir) solução oral.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III) DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0553.0204

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo  
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: AbbVie Inc.  
N Waukegan Rd, IL – E.U.A.

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rio de Janeiro - RJ  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rua Michigan, 735 – São Paulo - SP  
CNPJ: 56.998.701/0001-16

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**Abbott Center**  
Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/08/2014.



BU08



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/03/2014	0178822/14-1	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	0178822/14-1	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	- VP: "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?" - VPS: "5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentos sas."	VP e VPS	Solução Oral: 80 MG/ML
27/08/2014	-	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2014	-	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2014	- VP: "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?" - VPS: "6. Interações Medicamentos sas."	VP e VPS	Solução Oral: 80 MG/ML