



El ritonavir es un fármaco antirretroviral inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En la fase de gemación, la proteasa del VIH cataliza la escisión de polipéptidos en subunidades para la formación de la cápside y enzimas virales. Los inhibidores de la proteasa actúan con inhibidores competitivos y los viriones resultantes no son funcionales al carecer de las proteínas *gag* y *pol*.

Fue uno de los primeros inhibidores de la proteasa y en la actualidad todos los inhibidores de la proteasa se administran potenciados con ritonavir, el cual ya no se administra a dosis plenas.

## USO CLÍNICO

Ritonavir está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 mayores de 2 años (A). Uso en recién nacidos que alcancen las 44 semanas de edad postmenstrual (off-label).

Los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir se consideran parte del tratamiento de inicio asociados a 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) (o 2 ITIAN + inhibidor de la transcriptasa inversa). Se recomienda el uso de Lopinavir-ritonavir como tercer fármaco en menores de 3 años.

## DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

### **Tratamiento como antirretroviral no potenciador:**

La dosis pediátrica recomendada es de 350 mg/m<sup>2</sup>, dos veces al día, máximo 600 mg dos veces al día. Se debe titular la dosis, iniciando el tratamiento con ritonavir con 250 mg/m<sup>2</sup> y aumentando la dosis 50 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, en intervalos cada 2 o 3 días. Si no se llega a tolerar la dosis de 350 mg/m<sup>2</sup>, se utilizará para el mantenimiento la mayor dosis tolerada, pero se deberán considerar otros fármacos.

### **Tratamiento como potenciador:**

La asociación de lopinavir y ritonavir está autorizada desde los 14 días de vida y de 42 semanas de edad gestacional corregida por posible toxicidad. A partir de esta edad y hasta los 6 meses la dosis será de 16/4 mg/kg o bien 300/75mg/m<sup>2</sup> dosis cada 12 horas.

### **A partir de los 6 meses (sin tratamiento con nevirapina o efavirenz):**

- 7-<15 kg: 12/3 mg/kg cada 12 horas.
- 15-<40 kg: 10/2,5 mg/kg cada 12 horas.
- ≥40 kg: 400/100 mg cada 12 horas.

### **A partir de los 6 meses (con tratamiento concomitante con nevirapina o efavirenz):**

300/75 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas. No se debe exceder la dosis recomendada de 533/133 mg.

En la asociación con atazanavir a partir de los 6 años y al menos 15 kg, se usa dosis de 100 mg/día de

ritonavir.

En la asociación con darunavir a partir de los 3 años, se usa las siguientes dosis dos veces al día: 10-12 kg (32 mg), de 12-14 kg (40 mg), de 14-30 kg (48 mg) y en  $\geq 30$  kg (100 mg). A partir de los 12 años se contempla el uso de 100 mg cada 24 horas.

### **Insuficiencia renal o hepática:**

- Insuficiencia renal: el aclaramiento renal de ritonavir es inapreciable, no se espera un descenso en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener especial cuidado cuando se administre como potenciador farmacocinético a pacientes con insuficiencia renal dependiendo del inhibidor de proteasa específico que se le administre de forma conjunta.
- Insuficiencia hepática: no administrar ritonavir como potenciador farmacocinético en aquellos pacientes que tengan descompensada la función hepática. En ausencia de estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave estable (Child-Pugh grado C) no descompensada, se debe tener cuidado cuando el ritonavir se utilice como potenciador farmacocinético ya que se puede producir un aumento de los niveles del inhibidor de la proteasa. Las recomendaciones específicas para el uso del ritonavir como potenciador farmacocinético en pacientes con deterioro de la función hepática dependen del tipo de inhibidor de proteasa con el que se administre de forma conjunta.

### **Administración:**

Vía oral:

- Ritonavir comprimidos: tomar con alimento.
- Ritonavir suspensión oral: mezclar con alimentos blandos (compota de manzana o natillas de vainilla) o con líquidos (agua, leche con cacao, leche de fórmula). El sabor amargo de la suspensión puede enmascararse si se mezcla con un batido de chocolate, también se puede enmascarar tomando mantequilla de cacahuete, crema de chocolate y avellanas o sirope de grosellas negras inmediatamente después de la administración de la dosis.
  - Administración con alimentos: verter el sobre en una pequeña cantidad de alimento blando. Toda la mezcla con alimento blando debe administrarse dentro de las 2 horas siguientes.
  - Administración con líquidos: disolver el sobre en 9,4 ml de líquido (agua, leche con cacao, leche de fórmula), lo que proporciona una concentración final de 10 mg/ml. Se debe extraer el líquido, con la jeringa incluida en el envase, eliminar las burbujas y transferir el líquido al vasito de mezclar. Cerrar el vasito con la tapa y agitar con fuerza al menos durante 90 segundos hasta que los grumos se hayan disuelto. Dejar reposar el líquido 10 minutos para que desaparezcan la mayoría de las burbujas. Utilizar la jeringa incluida para medir y administrar el volumen prescrito.
- Lopinavir/ritonavir comprimidos: se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Se puede tomar con o sin alimentos.
- Lopinavir/ritonavir solución oral: tomar con alimentos. La dosis se debe administrar usando una jeringa de dosificación oral calibrada de 2 ml o 5 ml que mejor se ajuste al volumen prescrito. Contiene etanol (42% v/v), que es potencialmente dañino para aquellos que padecen enfermedades hepáticas, alcoholismo, epilepsia, enfermedad o daño cerebral, así como para

niños.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- No se debe administrar como potenciador farmacocinético ni como agente antirretroviral en pacientes con la función hepática descompensada. Los pacientes con hepatitis crónica B o C y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.
- Cuando se utilice ritonavir como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de proteasa, consultar la ficha técnica del inhibidor de proteasa administrado de forma conjunta en relación con las contraindicaciones.
- Es un potente inhibidor de las biotransformaciones mediadas por CYP3A y CYP2D6. Los siguientes medicamentos están contraindicados cuando se utilizan en combinación con ritonavir: alfuzosina, petidina, venetoclax, a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de dosis, amiodarona, bepridilo, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, voriconazol, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal o hepática), astemizol, terfenadina, rifabutina, lurasidona, clozapina, pimozida, quetiapina, derivados ergotamínicos, cisaprida, lovastatina, simvastatina, avanafil, vardenafil, sildenafil en hipertensión arterial pulmonar, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral, triazolam e hipérico.
- El efecto modulador enzimático del ritonavir puede ser dosis dependiente. Para algunos productos, las contraindicaciones pueden ser de mayor importancia cuando el ritonavir se utiliza como agente antirretroviral que al utilizarse como potenciador farmacocinético (ej. rifabutina y voriconazol).
- Está contraindicado el consumo simultáneo con alcohol, en caso de hipersensibilidad a este fármaco, combinado con fármacos altamente dependientes de CYP3A para su eliminación o que su elevada concentración en plasma amenace la vida.

## **PRECAUCIONES**

- Cuando se utiliza ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa, deben tenerse en cuenta todas las advertencias y precauciones importantes asociadas al uso de estos inhibidores de proteasa.
- El ritonavir no cura la infección por VIH y el paciente puede seguir desarrollando complicaciones de dicha infección. A pesar de disminuir la carga viral, queda riesgo residual de transmisión de VIH. Al ir asociado a otros fármacos se debe tener en cuenta los efectos secundarios del concomitante.
- Pacientes con diarrea crónica o síndrome de mala absorción: la frecuencia relativamente alta de diarrea durante el tratamiento con ritonavir puede comprometer su absorción y eficacia. Vómitos persistentes e intensos o diarrea asociados al uso de ritonavir pueden comprometer también la función renal. Es aconsejable monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal.
- Hemofilia
- Peso y parámetros metabólicos: se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH.
- Pancreatitis: si aparecieran síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o

alteraciones en los valores de laboratorio (tales como aumento de la lipasa sérica o los valores de amilasa), los pacientes que presenten estos síntomas deben ser evaluados y si se diagnostica pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento.

- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune: cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente se ha observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la ARTc. Ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.
- Trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado de inicio es más variable y puede ocurrir algunos meses después del inicio del tratamiento.
- Disfunción hepática preexistente. En este caso se presenta una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y se debe monitorizar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.
- Osteonecrosis: especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC).
- Prolongación del intervalo PR.
- Resistencias: tiene elevada barrera genética. Se desarrollan resistencias cuando aparecen una o más mutaciones de V82A/F/T/S, I86V. La potenciación de IP con dosis bajas de RTV mejora el perfil de resistencias al aumentar los niveles séricos del fármaco, requiriendo 4 o 5 mutaciones. EL uso de RTV puede seleccionar las mutaciones K101E/P, E138K, Y181C/I/V, Y188L y M230L que producen resistencia a RTV y cruzada con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica. El perfil de seguridad en niños de 2 años de edad o mayores es similar al de los adultos.

- **Muy frecuentes:** disgeusia, parestesia peribucal y periférica, mareos, neuropatía periférica, faringitis, dolor orofaríngeo, tos, dolor abdominal (superior e inferior), náuseas, diarrea (incluso graves con desequilibrio electrolítico), vómitos, dispepsia, *rash*, prurito (incluyendo eritematoso y maculopapular), artralgia y dolor de espalda, fatiga incluyendo astenia, rubor, acaloramiento.
- **Frecuentes:** descenso de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso de neutrófilos, aumento de eosinófilos, trombocitopenia, hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema facial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, gota, edema y edema periférico, deshidratación (por lo general asociada a síntomas gastrointestinales), visión borrosa, insomnio, ansiedad, confusión, trastornos de la atención, síncope, convulsiones, hipertensión, hipotensión incluyendo hipotensión ortostática, enfriamiento periférico, anorexia, flatulencia, irritación local de garganta, hemorragia gastrointestinal, reflujo gastroesofágico, pancreatitis, hepatitis (incluido aumento de AST, ALT, GGT), incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo

ictericia), acné, aumento de la orina, insuficiencia renal (por ejemplo, oliguria, elevación de creatinina), menorragia, fiebre, pérdida de peso, aumento de amilasa, descenso de tiroxina libre y total.

- **Relevancia clínica:** respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune). Pancreatitis y osteonecrosis.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

El ritonavir es metabolizado por la vía oxidativa de la isoenzima CYP3A4 del citocromo p450. Dentro de los inhibidores de la proteasa, la potencia relativa de inhibición del citocromo P450, es mayor en el caso de ritonavir que para el resto de los IP. El ritonavir actúa como inductor de las isoforma 1A2, 2C19 y como inhibidor de 2D6 y 3A4.

No se recomienda la coadministración con inductores de CYP3A4 como la rifampicina o la hierba de San Juan, puesto que disminuirán los niveles plasmáticos del antiviral. Si se asocia rifabutina se tendrán que disminuir las dosis de esta.

- Los fármacos que requieren ajuste de dosis son sildenafil, tadalafil, teofilina, ketoconazol, desipramina, morfina, metadona, carbamazepina, rifabutina, clonazepam, nefazodona, sertralina, trazodona, fenotiazina, ácido valproico, fenitoína y etoxusimida.
- Se debe tener precaución en la asociación con fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, mexiletina, ciclosporina, tacrolimus, antidepresivos tricíclicos, itraconazol, tolbutamida, fentanilo, anfetaminas, warfarina, indinavir, alprazolam y zolpidem.
- Amiodarona: puede producir aumento de su concentración. Evitar su uso conjunto.
- Petidina: puede producir aumento de su concentración. Evitar su uso conjunto.
- Quinidina: puede producir aumento de su concentración. Evitar su uso conjunto.
- Anticoagulantes orales: el ritonavir puede reducir el efecto de los anticoagulantes. Monitorizar INR.
- Antiinflamatorios no esteroides: puede producir aumento de la concentración de piroxicam. Evitar uso conjunto.
- Corticoesteroides: el ritonavir aumenta la concentración de la fluticasona y disminuye la concentración del cortisol plasmático hasta un 86%. Evitar uso conjunto con corticoides metabolizados por CYP3A (fluticasona, budesonida y triamcinolona); en caso necesario reducir la dosis del corticoide y monitorizar estrechamente o cambiar a otro corticoide que no se metabolice por el CYP3A4 como beclometasona. Con dexametasona y prednisolona se recomienda vigilar estrechamente la aparición de toxicidad.
- Digoxina: aumento de los niveles de digoxina. Al iniciar ritonavir, reducir 50% de la dosis de digoxina y monitorizar estrechamente; al iniciar digoxina, introducir de forma gradual y monitorizar niveles de digoxina con mayor frecuencia.
- Eritromicina: aumento del riesgo de muerte súbita por alteraciones cardíacas. Evitar o sopesar uso conjunto.
- Estatinas: contraindicado el uso con simvastatina o lovastatina por aumento del riesgo de miopatía y reducción de dosis con atorvastatina. Si está indicado el tratamiento con estatinas, valorar pravastatina o fluvastatina.
- Flecaínida: puede producir aumento de su concentración. Evitar uso conjunto.
- Levotiroxina: puede disminuir los niveles de L-tiroxina y sus efectos. Monitorizar función tiroidea

y, en caso necesario, ajustar la dosis.

- Sulfamidas: posible disminución de la concentración de cotrimoxazol. Vigilar estrechamente la aparición de toxicidad.
- Coadministración con otros antirretrovirales:
  - Efavirenz: monitorizar efectos secundarios.
  - Zidovudina: disminuye el área bajo la curva de esta.
  - Etravirina: no se recomienda el uso concomitante.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

La única formulación con ritonavir integrado es la de lopinavir-ritonavir solución oral 80 mg/20 mg/ml o comprimidos 100/25 mg y 200/50 mg.

En el resto de formulaciones debe administrarse ritonavir de forma separada y su dosis depende del IP concomitante, de la edad y el peso.

### **Excipientes:**

- Ritonavir comprimidos: celulosa de microcristalina, almidón pregelatinizado (de maíz), hidroxipropil celulosa, butil hidroxitolueno, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), talco, polietilenglicol y lecitina (de soja).
- Ritonavir polvo para suspensión oral: copovidona, sorbitán laureato y sílice coloidal anhidro.
- Lopinavir/ritonavir comprimidos: copovidona, laurato de sorbitán, sílice coloidal anhidra, estearil fumarato de sodio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol tipo 400 (polietilenglicol 400), hidroxipropil-celulosa, talco, sílice coloidal anhidra, cacrolog tipo 3350 (polietilenglicol 3350), óxido de hierro amarillo E-172 y polisorbato 80.
- Lopinavir/ritonavir solución oral: cada ml contiene 356,3 mg de alcohol (42,4% v/v), 168,6 mg de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, 152,7 mg de propilenglicol (15,3% p/v), 10,2 mg de aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, y 4,1 mg de acesulfamo potásico. Además, contiene agua purificada, glicerol, povidona, saborizante magnasweet-110 (mezcla de glicirrinato monoamónico y glicerol), aroma de vainilla (contiene ácido p-hidroxibenzóico, p-hidroxibenzaldehído, ácido vainillínico, vainillina, heliotropina, etil-vainillina), saborizante caramelo de algodón (contiene etilmaltol, etilvainillina, acetoína, dihidrocurmarina, propilenglicol), sacarina sódica, cloruro sódico, aceite de menta, citrato sódico, ácido cítrico y levomentol.

### **Conservación:**

- Ritonavir comprimidos: no requiere de condiciones especiales de conservación.
- Ritonavir suspensión oral: conservar por debajo de 30 ° Una vez mezclado con alimento o líquidos consumir dentro de las 2 horas siguientes
- Lopinavir/ritonavir comprimidos: no requiere condiciones especiales de conservación.
- Lopinavir/ritonavir solución oral: en nevera (2-8 °C). Conservación durante su uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25 °C y desechar el producto no utilizado después de 42 días (6 semanas).

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y

en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>, en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Ritonavir. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 03/10/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81039/FT\\_81039.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81039/FT_81039.html)
- Kaletra. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 03/10/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172003/FT\\_01172003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172003/FT_01172003.html) y [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172008/FT\\_01172008.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172008/FT_01172008.html)
- Ficha técnica Norvir®. FDA [consultado el 03/10/2020]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209512lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209512lbl.pdf)
- Documento de consenso sobre Tratamiento Antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y del Plan Nacional sobre el SIDA, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/GuiasTARpie24may2019.pdf>
- Fletcher CV. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 11/02/2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv?search=ritonavir&source=search\\_result&selectedTitle=3~95&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv?search=ritonavir&source=search_result&selectedTitle=3~95&usage_type=default&display_rank=3)
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [consultado el 11/02/2020]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Acceso el 11/02/2020
- Sax PE. Selecting antiretroviral regimens for the treatment-naïve HIV-infected patient. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 11/02/2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/selecting-antiretroviral-regimens-for-the-treatment-naive-hiv-infected-patient?search=ritonavir&source=search\\_result&selectedTitle=16~95&usage\\_type=default&display\\_rank=16](https://www.uptodate.com/contents/selecting-antiretroviral-regimens-for-the-treatment-naive-hiv-infected-patient?search=ritonavir&source=search_result&selectedTitle=16~95&usage_type=default&display_rank=16)
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado en octubre de 2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

**Fecha de actualización:** octubre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la**

**bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**