

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Dosis recomendada

Adultos y pacientes pediátricos (al menos 6 años y 35 kg de peso): Un comprimido al día con alimentos.

Embarazo y período posparto

- Solo debe administrarse a mujeres embarazadas con cepas de VIH-1 sensibles a atazanavir.
- No recomendado para mujeres embarazadas con experiencia en tratamientos durante el segundo o tercer trimestre, cuando se administran juntamente con un antagonista del receptor H2 o *tenofovir*, porque se requieren dosis más altas de atazanavir. No hay datos suficientes para recomendar una dosis de atazanavir (componente de atazanavir y ritonavir, comprimidos 300/100 mg) para su uso con un antagonista de los receptores H2 y *tenofovir* en mujeres embarazadas con experiencia en el tratamiento.
- No se requiere ajuste de dosis para pacientes posparto. Sin embargo, las pacientes deben ser monitoreadas de cerca para detectar eventos adversos, porque las exposiciones al atazanavir podrían ser mayores durante los primeros 2 meses después del parto (ver secciones 4.6 y 5.1).

Insuficiencia renal; pacientes sin tratamiento previo: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos sin tratamiento previo, con enfermedad renal en etapa terminal manejada con hemodiálisis.

Pacientes con experiencia en tratamiento: Los comprimidos de atazanavir y ritonavir no deben administrarse a pacientes con enfermedad renal en etapa terminal tratados con hemodiálisis, previamente tratados con medicamentos para VIH (ver Sección 5.1). No se requiere ajuste de dosis para otros pacientes con insuficiencia renal previamente tratados.

Deterioro hepático: No se recomienda el uso de comprimidos de atazanavir y ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática, porque no se ha estudiado atazanavir con ritonavir en esa población (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.3. Contraindicaciones

Los comprimidos de atazanavir y ritonavir están contraindicados:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida (p. ej., eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica [TEN], erupciones cutáneas tóxicas o síndrome de Stevens-Johnson) a cualquiera de los componentes de este producto;
- cuando se coadministra con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A o UGT1A1 para el aclaramiento y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas de los medicamentos que interactúan se asocian con reacciones graves y/o potencialmente mortales. Estos y otros fármacos contraindicados se enumeran en la Tabla 1;
- cuando se coadministra con medicamentos que inducen fuertemente el CYP3A y pueden conducir a una menor exposición y pérdida de eficacia de atazanavir (ver Tabla 1).

Tabla 1. Medicamentos que están contraindicados con los comprimidos de atazanavir y ritonavir

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clase de fármaco	Fármacos contraindicados con atazanavir	Aspectos clínicos
Antagonistas receptores α -1	<i>Alfuzosina HCL</i>	Aumento potencial de las concentraciones de <i>alfuzosina</i> , que puede provocar hipotensión.
Antianginosos	<i>Ranolazina</i>	Posibilidad de reacciones graves y/o potencialmente mortales.
Antiarrítmicos	<i>Amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina</i>	Posibilidad de arritmias cardíacas.
Antifúngicos	<i>Voriconazol</i>	Contraindicado con dosis de ritonavir de 400 mg cada 12 horas o más debido a la posible pérdida de respuesta antifúngica.
Antigotosos	<i>Colchicina</i> ^a	Posibilidad de reacciones graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
Antimicobacterianos	<i>Rifampicina</i>	La <i>rifampicina</i> reduce sustancialmente las concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo que puede provocar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.
Antineoplásicos	<i>Irinotecan</i>	Atazanavir inhibe la UGT1A1 y puede interferir con el metabolismo del <i>irinotecan</i> , lo que incrementa su toxicidad.
Antipsicóticos	<i>Lurasidona</i> <i>Pimozida</i>	Probabilidad de reacciones graves y/o potencialmente mortales si se administra con atazanavir y ritonavir. Posibilidad de reacciones graves y/o potencialmente mortales, como arritmias cardíacas.
Benzodiazepinas	<i>Triazolam;</i> <i>midazolam oral</i> ^c	El <i>triazolam</i> y el <i>midazolam</i> administrado por vía oral son metabolizados ampliamente por el CYP3A4. La coadministración de ambos fármacos con atazanavir puede causar grandes aumentos en la concentración de las benzodiazepinas. Posibilidad de eventos graves y/o potencialmente mortales (sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria).
Derivados de ergotamina	<i>Dihidroergotamina;</i> <i>ergotamina;</i> <i>ergonovina;</i> <i>metilergonovina</i>	Potencial toxicidad aguda por cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluido el sistema nervioso central.
Clase de fármaco	Fármacos contraindicados con atazanavir	Aspectos clínicos

REF. RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Reguladores de la motilidad GI	<i>Cisaprida</i>	Posibilidad de arritmias cardíacas.
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	<i>Elbasvir/grazoprevir</i> <i>Glecaprevir/pibrentasvir</i>	Puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT debido al aumento significativo de la concentración plasmática de <i>grazoprevir</i> . Puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT debido al aumento de la concentración plasmática de <i>glecaprevir y pibrentasvir</i> .
Productos herbáceos	<i>Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)</i>	Puede conducir a la pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a atazanavir y ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	<i>Lovastatina; simvastatina</i>	Posibilidad de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.
Inhibidores de la PDE5	<i>Sildenafil</i> ^b , usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH)	Potenciales eventos adversos asociados con <i>sildenafil</i> , que incluyen anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope.
Inhibidores de la proteasa	<i>Indinavir</i>	Tanto el atazanavir como el <i>indinavir</i> están asociados con hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada).
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	<i>Nevirapina</i>	La <i>nevirapina</i> reduce sustancialmente la exposición a atazanavir, lo que puede provocar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. Riesgo potencial de reacciones adversas asociadas a <i>nevirapina</i> debido al aumento de su exposición.
Sedantes/hipnóticos	<i>Midazolam oral</i> ^c , <i>Triazolam</i>	Sedación prolongada/aumentada o depresión respiratoria.

^a Ver Sección 4.5, Tabla 2 para las dosis de *colchicina* en pacientes con función hepática y renal normal.

^b Ver Sección 4.5, Tabla 2 para la coadministración de *sildenafil* en pacientes con disfunción eréctil.

^c Ver Sección 4.5, Tabla 2 para *midazolam* administrado por vía parenteral.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

ADVERTENCIA: INTERACCIONES DROGA-DROGA QUE POTENCIALMENTE PUEDEN PROVOCAR REACCIONES GRAVES Y/O PELIGROSAS PARA LA VIDA
 La coadministración de atazanavir y ritonavir con varias clases de fármacos, incluidos los hipnóticos sedantes, los antiarrítmicos o las preparaciones de alcaloides del cornezuelo de centeno, puede provocar efectos adversos severos y/o potencialmente mortales debido a los

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

posibles efectos del ritonavir sobre el metabolismo hepático de determinados fármacos. Revisar los medicamentos que toman los pacientes antes de recetar atazanavir y ritonavir o al recetar otros medicamentos a pacientes que ya toman atazanavir y ritonavir (ver Sección 4.3).

Interacciones con fármacos

Atazanavir

Consultar la Tabla 1 para obtener una lista de medicamentos que están contraindicados para su uso con atazanavir debido a eventos adversos potencialmente mortales, interacciones medicamentosas importantes o pérdida de actividad virológica (ver Sección 4.3). Consultar la Tabla 2 para conocer otras posibles interacciones medicamentosas significativas (ver Sección 4.5).

Anormalidades de la conducción cardíaca/prolongación del intervalo PR

Atazanavir

Se ha demostrado que atazanavir prolonga el intervalo PR del electrocardiograma (ECG) en algunos pacientes. En voluntarios sanos y en pacientes, las anomalías en la conducción auriculoventricular (AV) fue asintomática y generalmente se limitó al bloqueo AV de primer grado. Se han notificado casos de bloqueo AV de segundo grado y otras anomalías de la conducción (ver secciones 4.8 y 4.9). En ensayos clínicos que incluyeron ECG, se observó bloqueo AV asintomático de primer grado en 5,9% de los pacientes tratados con atazanavir (n = 920), 5,2% de los pacientes tratados con *lopinavir*/ritonavir (n = 252), 10,4% de los pacientes tratados con *nelfinavir* (n = 48) y 3,0% de los pacientes tratados con *efavirenz* (n = 329). En el estudio AI424-045, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático en 5% (6/118) de los pacientes tratados con atazanavir/ritonavir y en 5% (6/116) de los tratados con *lopinavir*/ritonavir que tenían mediciones de ECG en el estudio. Debido a la experiencia clínica limitada en pacientes con enfermedad preexistente del sistema de conducción (p. ej., bloqueo AV de primer grado marcado o bloqueo AV de segundo o tercer grado). Se debe considerar la monitorización del ECG en estos pacientes (ver Sección 5.1).

Ritonavir

Ritonavir prolonga el intervalo PR en algunos pacientes. Se han notificado casos post comercialización de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.

Ritonavir debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía estructural subyacente, anomalías preexistentes del sistema de conducción, cardiopatía isquémica, miocardiopatías, ya que estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar anomalías de la conducción cardíaca.

No se ha evaluado el impacto sobre el intervalo PR de la coadministración de ritonavir con otros fármacos que prolongan el intervalo PR (incluidos los bloqueadores de los canales de calcio, los bloqueadores betaadrenérgicos, *digoxina* y atazanavir). Como resultado, la coadministración de ritonavir con estos medicamentos debe realizarse con precaución, particularmente con los metabolizados por CYP3A. Se recomienda la monitorización clínica (ver Sección 4.5).

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Hepatotoxicidad/reacciones hepáticas

Atazanavir

Los pacientes con infecciones virales subyacentes de hepatitis B o C o elevaciones marcadas de las transaminasas antes del tratamiento pueden tener un mayor riesgo de desarrollar más elevaciones de las transaminasas o descompensación hepática. En estos pacientes, se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas antes de iniciar el tratamiento con atazanavir y durante el mismo (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1).

Ritonavir

Se han producido elevaciones de transaminasas hepáticas que superan 5 veces el límite superior de lo normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir solo o en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Puede haber un mayor riesgo de aumento de las transaminasas en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anomalías de las enzimas hepáticas o hepatitis. En estos pacientes se debe considerar una mayor monitorización de AST/ALT, especialmente durante los primeros tres meses de tratamiento con ritonavir (ver Sección 5.1).

Ha habido informes posteriores a la comercialización de disfunción hepática, incluidas algunas muertes. Estos han ocurrido generalmente en pacientes que toman múltiples medicamentos concomitantes y/o padecen de SIDA avanzado.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluidos aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. En algunos casos se han observado muertes.

Los pacientes con enfermedad por VIH avanzada pueden tener un mayor riesgo de mostrar triglicéridos elevados y pancreatitis (ver Sección 4.4). Se debe considerar la posibilidad de pancreatitis si los síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o anomalías en los valores de laboratorio (como aumento de los valores de lipasa o amilasa sérica) sugieren la existencia de esta afección.

Se debe evaluar a los pacientes que presenten estos signos o síntomas y se debe suspender el tratamiento con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

Reacciones alérgicas/hipersensibilidad/reacciones cutáneas graves

Atazanavir

En ensayos clínicos controlados, se produjo erupción (todos los grados, independiente de la causalidad) en aproximadamente 20% de los pacientes tratados con atazanavir. El tiempo medio de aparición de la erupción en los estudios clínicos fue de 7,3 semanas y la duración media de la erupción fue de 1,4 semanas. Las erupciones eran generalmente cutáneas, maculopapulares, de leves a moderadas. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento, de exantema moderado o grave (que ocurren a una tasa $\geq 2\%$), se presentan en los estudios clínicos individuales (ver Sección 4.8). La dosificación de atazanavir a menudo se continuó sin interrupción en pacientes

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

que desarrollaron erupción. La tasa de discontinuación para la erupción en los ensayos clínicos fue < 1%. Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y erupciones cutáneas tóxicas, que incluyen erupción por medicamentos y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que recibieron atazanavir (ver Sección 4.3). El atazanavir debe suspenderse si se desarrolla una erupción grave.

Ritonavir

Se han notificado reacciones alérgicas que incluyen urticaria, erupciones cutáneas leves, broncoespasmo y angioedema. También se han notificado casos de anafilaxia, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y síndrome de Stevens-Johnson. Se debe suspender el tratamiento si se desarrollan reacciones graves.

Enfermedad renal crónica

Se ha notificado enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el VIH tratados con atazanavir, con o sin ritonavir, durante la vigilancia posterior a la autorización de venta. Los informes incluyeron casos comprobados por biopsia de nefritis intersticial granulomatosa asociados con el depósito de cristales del fármaco atazanavir en el parénquima renal. Considerar alternativas al atazanavir en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal o con enfermedad renal preexistente. Se deben realizar pruebas renales de laboratorio (que incluyen creatinina sérica, aclaramiento de creatinina estimado y análisis de orina con examen microscópico) en todos los pacientes antes de iniciar la terapia con atazanavir y continuar durante el tratamiento. Se recomienda la consulta con un experto para los pacientes en que se hayan confirmado anomalías renales de laboratorio mientras toman atazanavir. En pacientes con enfermedad renal progresiva, se puede considerar la suspensión de atazanavir (ver secciones 4.2 y 4.8).

Hiperbilirrubinemia

La mayoría de los pacientes que toman atazanavir experimentan elevaciones asintomáticas de la bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionada con la inhibición de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT). Esta hiperbilirrubinemia es reversible al suspender el atazanavir. Las elevaciones de transaminasas hepáticas que ocurren con hiperbilirrubinemia deben evaluarse para etiologías alternativas.

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo para pacientes que experimentan elevaciones persistentes de la bilirrubina total > 5 veces el límite superior de lo normal (ULN). Se puede considerar una terapia antirretroviral alternativa al atazanavir si la ictericia o la sub-ictericia, asociadas con elevaciones de bilirrubina, presenta preocupaciones cosméticas para los pacientes. No se recomienda la reducción de la dosis de atazanavir, ya que no se ha establecido la eficacia a largo plazo de las dosis reducidas (ver Sección 4.8).

Trastornos de lípidos

El tratamiento con ritonavir solo o en combinación con *saquinavir* ha dado lugar a aumentos sustanciales de la concentración de colesterol total y triglicéridos (ver Sección 4.8). Se deben realizar pruebas de triglicéridos y colesterol antes de iniciar la terapia con ritonavir y a intervalos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente apropiado, teniendo en cuenta cualquier posible interacción fármaco-fármaco con ritonavir y los inhibidores de la HMG CoA reductasa (ver secciones 4.3 y 4.5).

Nefrolitiasis y colelitiasis

Se han notificado casos de nefrolitiasis y/o colelitiasis durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes infectados por el VIH que reciben terapia con atazanavir. Algunos pacientes requirieron hospitalización para tratamiento adicional y algunos tuvieron complicaciones. Dado que estos eventos se informaron en forma voluntaria durante la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Si aparecen signos o síntomas de nefrolitiasis y/o colelitiasis, se puede considerar la interrupción temporal o la suspensión del tratamiento (ver Sección 4.8).

Riesgo de reacciones adversas graves debido a interacciones farmacológicas

El inicio de atazanavir con ritonavir –un inhibidor de CYP3A– en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A o el inicio de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben atazanavir con ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP3A. El inicio de medicamentos que inhiben o inducen CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de atazanavir con ritonavir, respectivamente.

Estas interacciones pueden conducir a:

- reacciones adversas clínicamente significativas que potencialmente conducen a eventos graves, potencialmente fatales debido a una mayor exposición a fármacos concomitantes;
- reacciones adversas clínicamente significativas derivadas de una mayor exposición de atazanavir con ritonavir;
- pérdida del efecto terapéutico de atazanavir con ritonavir y posible desarrollo de resistencias.

Consultar la Tabla 2 a fin de conocer los pasos para prevenir o controlar estas posibles y conocidas interacciones medicamentosas significativas, incluidas las recomendaciones de dosificación (ver Sección 4.5). Considerar la posibilidad de interacciones medicamentosas antes y durante la terapia con atazanavir/ritonavir; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con atazanavir/ritonavir; y vigilar las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes (ver secciones 4.3 y 4.5).

Diabetes mellitus/hiperglicemia

Se han notificado casos de diabetes mellitus de nueva aparición, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglicemia durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento con inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron el inicio o ajustes de dosis de insulina o agentes hipoglicemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, se ha producido cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que interrumpieron la terapia con inhibidores de la proteasa, persistió la hiperglicemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se han informado voluntariamente

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

durante la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos. Considerar la monitorización de la hiperglicemia, diabetes mellitus de nueva aparición o una exacerbación de la diabetes mellitus en pacientes tratados con ritonavir (ver Sección 4.8).

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se ha notificado síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por el VIH tratados con terapia antirretroviral combinada, incluidos atazanavir y ritonavir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunológico responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* o tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha informado que se producen trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Redistribución de grasas

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal que incluye obesidad central, agrandamiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), atrofia periférica, atrofia facial, agrandamiento de los senos y “apariencia cushingoide” en pacientes que reciben terapia antirretroviral.

Actualmente se desconocen el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. Una relación causal no ha sido aún establecida.

Pacientes con hemofilia

Se han notificado casos de aumento del sangrado, incluidos hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en pacientes con hemofilia 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 notificados, se continuó o se reintrodujo el tratamiento con inhibidores de la proteasa. No se ha establecido una relación causal entre la terapia con inhibidores de proteasa y estos eventos.

Resistencia/resistencia cruzada

Se han observado diversos grados de resistencia cruzada entre inhibidores de proteasa.

La resistencia a atazanavir puede no excluir el uso posterior de otros inhibidores de la proteasa (ver Sección 5.1).

Pruebas de laboratorio

Se ha demostrado que el ritonavir aumenta los valores hemáticos de triglicéridos, colesterol, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, CPK y ácido úrico. Se deben realizar las pruebas de

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

laboratorio adecuadas antes de iniciar la terapia con ritonavir y a intervalos periódicos o si se presentan signos o síntomas clínicos durante el tratamiento.

Excipientes

Los comprimidos de sulfato de atazanavir y ritonavir contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de afectar a otras drogas

Atazanavir

Atazanavir es un inhibidor de CYP3A y UGT1A1. La coadministración de atazanavir y fármacos metabolizados principalmente por CYP3A o UGT1A1 puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas del otro fármaco que podría incrementar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos.

Atazanavir es un inhibidor débil de CYP2C8. Cuando se coadministra atazanavir con ritonavir con sustratos de CYP2C8, no se esperan interacciones clínicamente significativas (ver Sección 5.2, Tabla 17).

La magnitud de las interacciones farmacológicas mediadas por CYP3A con el fármaco coadministrado puede cambiar cuando se coadministra atazanavir con ritonavir. Consultar la etiqueta completa de ritonavir para obtener información sobre las interacciones medicamentosas correspondientes.

Ritonavir

Ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 3A (CYP3A) y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de agentes que son metabolizados principalmente por CYP3A. Los agentes que son ampliamente metabolizados por CYP3A y tienen un alto metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en el AUC (más de 3 veces) cuando se administran concomitantemente con ritonavir. Por tanto, está contraindicada la coadministración de ritonavir con fármacos altamente dependientes del CYP3A para el aclaramiento y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con acontecimientos graves y/o potencialmente mortales. La coadministración con otros sustratos de CYP3A puede requerir un ajuste de dosis o un control adicional, como se muestra en la Tabla 2.

El ritonavir también inhibe el CYP2D6, en menor grado. La coadministración de sustratos de CYP2D6 con ritonavir podría resultar en aumentos (hasta 2 veces) en el AUC del otro agente, posiblemente requiriendo una reducción proporcional de la dosis. El ritonavir también parece inducir CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6, así como otras enzimas, incluida la glucuronosiltransferasa.

Posibilidad de que otros fármacos afecten al atazanavir

Atazanavir es un sustrato CYP3A4; por lo tanto, los medicamentos que inducen CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de atazanavir y reducir su efecto terapéutico.

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La solubilidad de atazanavir disminuye a medida que aumenta el pH. Se esperan concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir si se administran con atazanavir inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, medicamentos tamponados o antagonistas de los receptores H2 (ver Sección 4.2).

Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 2 proporciona recomendaciones de dosificación en adultos como resultado de interacciones medicamentosas con uno o ambos componentes de los comprimidos de atazanavir y ritonavir. Estas recomendaciones se basan en estudios de interacción farmacológica o interacciones previstas debido a la magnitud esperada de interacción y el potencial de eventos graves o pérdida de eficacia.

Tabla 2. Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración en la dosis o el régimen según los estudios de interacción medicamentosa ^a o las interacciones previstas (la información de la tabla se aplica a atazanavir con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
<i>Agentes antivirales HIV</i>		
Transcriptasa inversa de nucleósidos	↓ atazanavir ↓ <i>didanosina</i>	La administración de atazanavir y comprimidos tamponados de <i>didanosina</i> resultó en una marcada disminución en la exposición a atazanavir.
Inhibidores (NRTI): formulaciones tamponadas con <i>didanosina</i> , cápsulas con recubrimiento entérico (EC)		Se recomienda administrar atazanavir (con alimentos) 2 horas antes o 1 hora después de las formulaciones tamponadas con <i>didanosina</i> . La administración simultánea de <i>didanosina</i> EC y atazanavir con alimentos produce una disminución de la exposición a <i>didanosina</i> . Por tanto, atazanavir y <i>didanosina</i> EC deben administrarse en diferentes momentos.
Inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa: <i>tenofovir disoproxil fumarato</i> (DF)	↓ atazanavir ↑ <i>tenofovir</i>	<i>Tenofovir DF</i> puede disminuir el AUC y la C _{min} de atazanavir. Cuando se coadministra con <i>tenofovir DF</i> en adultos, se recomienda que atazanavir 300 mg se administre con ritonavir 100 mg y <i>tenofovir DF</i> 300 mg (todos en una sola dosis diaria con alimentos). Atazanavir aumenta las concentraciones de <i>tenofovir</i> . Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones más altas de <i>tenofovir</i> podrían potenciar eventos adversos asociados a <i>tenofovir</i> , incluidos los trastornos renales. Los pacientes que reciben atazanavir y <i>tenofovir DF</i>

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		deben ser controlados para detectar reacciones adversas asociadas con <i>tenofovir</i> . Para las mujeres embarazadas que toman atazanavir con ritonavir y <i>tenofovir DF</i> , ver Sección 4.2.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI): <i>efavirenz</i>	↓ atazanavir	<i>Efavirenz</i> reduce la exposición a atazanavir. No coadministrar atazanavir con <i>efavirenz</i> debido a la disminución de la exposición al atazanavir.

Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Inhibidores de la proteasa: <i>saquinavir</i> (cápsulas de gelatina blanda)	↑ <i>saquinavir</i>	No se han establecido recomendaciones de dosificación adecuadas para esta combinación, con o sin ritonavir, con respecto a la eficacia y seguridad. En un ensayo clínico, 1.200 mg de <i>saquinavir</i> coadministrados con 400 mg de atazanavir y 300 mg de <i>tenofovir DF</i> (una vez al día) más inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, no proporcionaron una eficacia adecuada (ver Sección 5.1).
Ritonavir	↑ atazanavir	Si atazanavir se coadministra con ritonavir, se recomienda administrar atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día, con alimentos, en adultos. Consultar la información de prescripción completa de ritonavir para conocer las interacciones medicamentosas con ritonavir.
Otros	↑ otro inhibidor de la proteasa	Atazanavir/ritonavir: aunque no se ha estudiado, se espera que la coadministración de atazanavir/ritonavir y un inhibidor de proteasa adicional aumente la exposición al otro inhibidor de proteasa. No se recomienda tal coadministración.
Agentes antivirales HCV		

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Inhibidores de proteasa: <i>boceprevir</i>	↓ atazanavir ↓ ritonavir	La administración concomitante de <i>boceprevir</i> y atazanavir/ritonavir resultó en exposiciones reducidas en estado estacionario a atazanavir y ritonavir. No se recomienda coadministrar atazanavir/ritonavir y <i>boceprevir</i> .
<i>Sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir</i>	↑ <i>voxilaprevir</i>	La coadministración con atazanavir y ritonavir no es recomendada.
Otros agentes		
Antiácidos y medicamentos tamponados	↓ atazanavir	Se espera reducción de concentraciones plasmáticas de atazanavir si se administran antiácidos, incluidos fármacos tamponados, con atazanavir. El atazanavir debe administrarse 2 horas antes o 1 hora después de estos medicamentos.

Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Antiarrítmicos: <i>amiodarona, bepridil, lidocaína</i> (sistémica) <i>quinidina</i>	↑ <i>amiodarona, bepridil, lidocaína</i> (sistémica) <i>quinidina</i>	La coadministración con atazanavir puede producir eventos adversos severos y/o potencialmente mortales y no se ha estudiado. Se requiere precaución y se recomienda la monitorización de la concentración terapéutica de estos fármacos si se utilizan junto con atazanavir.
Anticoagulantes: <i>warfarina</i>	↑ <i>warfarina</i>	La coadministración con atazanavir tiene el potencial de producir hemorragias severas y/o potencialmente mortales y no se ha estudiado. Se recomienda monitorear el índice internacional normalizado (INR).
Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos	↑ antidepresivos tricíclicos	La coadministración con atazanavir tiene el potencial de producir eventos adversos severos y/o potencialmente mortales y no se ha estudiado. Se recomienda el control de la concentración de estos medicamentos si se utilizan concomitantemente con atazanavir.
<i>Trazodona</i>	↑ <i>trazodona</i>	El uso concomitante de <i>trazodona</i> y atazanavir con o sin ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de <i>trazodona</i> . Se han observado náuseas, mareos, hipotensión y síncope después de la coadministración de

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		<i>trazodona</i> y ritonavir. Si se usa <i>trazodona</i> con un inhibidor de CYP3A4 como atazanavir, la combinación debe usarse con precaución y se debe considerar una dosis más baja de <i>trazodona</i> .
Antiepilépticos: <i>carbamazepina</i>	↓ atazanavir ↑ <i>carbamazepina</i>	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden disminuir cuando se administra <i>carbamazepina</i> con atazanavir sin ritonavir. No se recomienda la coadministración de <i>carbamazepina</i> y atazanavir sin ritonavir. El ritonavir puede aumentar los niveles plasmáticos de <i>carbamazepina</i> . Si los pacientes que comienzan el tratamiento con atazanavir/ritonavir han sido titulados a una dosis estable de <i>carbamazepina</i> , puede ser necesaria una reducción de la dosis de <i>carbamazepina</i> .

Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
<i>Fenitoína, fenobarbital</i>	↓ atazanavir ↓ <i>fenitoína</i> ↓ <i>fenobarbital</i>	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden disminuir cuando se administra <i>fenitoína</i> o <i>fenobarbital</i> con atazanavir sin ritonavir. No se recomienda la coadministración de <i>fenitoína</i> o <i>fenobarbital</i> y atazanavir sin ritonavir. El ritonavir puede disminuir los niveles plasmáticos de <i>fenitoína</i> y <i>fenobarbital</i> . Cuando se coadministra atazanavir con ritonavir con <i>fenitoína</i> o <i>fenobarbital</i> , puede ser necesario un ajuste de dosis de <i>fenitoína</i> o <i>fenobarbital</i> .
<i>Lamotrigina</i>	↓ <i>lamotrigina</i>	La coadministración de <i>lamotrigina</i> y atazanavir con ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de <i>lamotrigina</i> . Puede ser necesario ajustar la dosis de <i>lamotrigina</i> cuando se coadministra con atazanavir y ritonavir. No se espera que la coadministración de <i>lamotrigina</i> y atazanavir sin ritonavir disminuya las concentraciones plasmáticas de <i>lamotrigina</i> . No se requiere ajuste de

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		dosis de <i>lamotrigina</i> cuando se coadministra con atazanavir sin ritonavir.
Antifúngicos: <i>ketoconazol</i> , <i>itraconazol</i>	Atazanavir/ritonavir: ↑ <i>ketoconazol</i> ↑ <i>itraconazol</i>	La coadministración de <i>ketoconazol</i> solo se ha estudiado con atazanavir sin ritonavir (aumento insignificante del AUC y C _{max} de atazanavir). Debido al efecto de ritonavir sobre <i>ketoconazol</i> , deben usarse con precaución dosis altas de <i>ketoconazol</i> e <i>itraconazol</i> (> 200 mg/día) con atazanavir/ritonavir.
<i>Voriconazol</i>	<u>Atazanavir/ritonavir en sujetos con alelo CYP2C19 funcional:</u> ↓ <i>voriconazol</i> ↓ atazanavir <u>Atazanavir/ritonavir en sujetos sin alelo CYP2C19 funcional:</u> ↑ <i>voriconazol</i> ↓ atazanavir	No se recomienda el uso de <i>voriconazol</i> en pacientes que reciben atazanavir/ritonavir, a menos que una evaluación beneficio/riesgo para el paciente justifique su uso. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar reacciones adversas asociadas con <i>voriconazol</i> y pérdida de eficacia de <i>voriconazol</i> o atazanavir durante la coadministración de <i>voriconazol</i> y atazanavir/ritonavir.
Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Antigotosos: <i>colchicina</i>	↑ <i>colchicina</i>	No se recomienda la coadministración de atazanavir con <i>colchicina</i> en pacientes con insuficiencia renal o hepática. <u>Dosis recomendada de <i>colchicina</i> para adultos, administrada con atazanavir:</u> <i>Tratamiento de los brotes de gota:</i> 0,6 mg (1 comprimido) por 1 dosis, seguido de 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora después. No repetir antes de 3 días. <i>Profilaxis de los brotes de gota:</i> Si el régimen original era de 0,6 mg dos veces al día, debe ajustarse a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen original era de 0,6 mg una vez al día, debe ajustarse a 0,3 mg una vez cada dos días. <i>Tratamiento de fiebre mediterránea familiar (FMF):</i> Dosis diaria máxima de 0,6 mg (se puede administrar como 0,3 mg 2 veces al día).

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Antimicobacterianos: <i>rifabutina</i> , <i>bedaquilina</i>	↑ <i>rifabutina</i> ↑ <i>bedaquilina</i>	Se recomienda una reducción de la dosis de <i>rifabutina</i> de hasta 75% (p. ej., 150 mg en días alternos o 3 veces por semana). Se justifica un mayor control de las reacciones adversas asociadas a <i>rifabutina</i> , incluida la neutropenia. <i>Bedaquilina</i> solo debe usarse con ritonavir si el beneficio de la coadministración supera el riesgo.
Antipsicóticos: <i>quetiapina</i> y <i>lurasidona</i>	↑ <i>quetiapina</i>	<u>Inicio de atazanavir/ritonavir en pacientes que toman <i>quetiapina</i></u> : Considerar terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en la exposición a <i>quetiapina</i> . Si es necesaria la coadministración, reducir la dosis de <i>quetiapina</i> a 1/6 de dosis actual y controlar reacciones adversas asociadas con <i>quetiapina</i> . Consultar la información de prescripción de <i>quetiapina</i> para obtener recomendaciones sobre la monitorización de reacciones adversas.

Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Antipsicóticos: <i>quetiapina</i> y <i>lurasidona</i> (continuación)	↑ <i>lurasidona</i>	<u>Inicio de <i>quetiapina</i> en pacientes que toman atazanavir con ritonavir</u> : Consultar la información de prescripción de <i>quetiapina</i> para conocer la dosis inicial y la titulación del fármaco. El uso de <i>lurasidona</i> está contraindicado.
Benzodiazepinas: <i>midazolam</i> administrado por vía parenteral ^b	↑ <i>midazolam</i>	El uso concomitante de <i>midazolam</i> parenteral con atazanavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de <i>midazolam</i> . La coadministración debe realizarse en un entorno que garantice un seguimiento clínico estrecho y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar la reducción de la dosis de <i>midazolam</i> , especialmente si se administra más de una dosis. La coadministración de <i>midazolam</i> oral con atazanavir está contraindicada .
Bloqueadores de los canales de calcio: <i>diltiazem</i>	↑ <i>diltiazem</i> y <i>desacetil-diltiazem</i>	Se justifica la precaución. Debe considerarse una reducción de 50% en la dosis de <i>diltiazem</i> . Se recomienda la monitorización mediante ECG.

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		No se ha estudiado la coadministración de atazanavir/ritonavir con <i>diltiazem</i> .
<i>felodipino, nifedipino, nicardipino y verapamilo</i>	↑ bloqueador de los canales de calcio	Se justifica la precaución. Se debe considerar la titulación de la dosis del bloqueador de los canales de calcio. Se recomienda monitorear el ECG.
Antagonistas del receptor de endotelina: <i>bosentan</i>	↓ atazanavir ↑ <i>bosentan</i>	La concentración plasmática de atazanavir puede disminuir cuando se administra <i>bosentan</i> con atazanavir sin ritonavir. No se recomienda la coadministración de <i>bosentan</i> y atazanavir sin ritonavir. <u>Coadministración de <i>bosentan</i> en pacientes adultos con atazanavir/ritonavir:</u> Los pacientes que han estado recibiendo atazanavir/ritonavir durante al menos 10 días, comenzarán con <i>bosentan</i> a 62,5 mg una vez al día o en días alternos, según la tolerabilidad individual.

Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Antagonistas del receptor de endotelina: <i>bosentan</i> (continuación)		<u>Coadministración de atazanavir/ritonavir en pacientes adultos tratados con <i>bosentan</i>:</u> Suspender el <i>bosentan</i> al menos 36 horas antes de comenzar con atazanavir/ritonavir. Al menos 10 días después de comenzar con atazanavir/ritonavir, reanudar el tratamiento con <i>bosentan</i> a 62,5 mg una vez al día o en días alternos según tolerabilidad individual.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: <i>atorvastatina, rosuvastatina</i>	↑ <i>atorvastatina</i> ↑ <i>rosuvastatina</i>	Ajustar la dosis de <i>atorvastatina</i> con cuidado y usar la dosis más baja necesaria. La dosis de <i>rosuvastatina</i> no debe exceder los 10 mg por día. El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, puede aumentar cuando se usan inhibidores de la proteasa del VIH, incluido atazanavir, en combinación con estos medicamentos.
Antagonistas de los receptores H2 (H2RA): <i>famotidina</i>	↓ atazanavir	<u>En pacientes adultos sin tratamiento previo:</u> Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día con alimentos debe administrarse simultáneamente con, y/o al menos 10 horas después, una dosis del H2RA.

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		<p>Se puede utilizar una dosis de H2RA comparable a <i>famotidina</i> 20 mg una vez al día hasta una dosis comparable a <i>famotidina</i> 40 mg dos veces al día con atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg en pacientes sin tratamiento previo.</p> <p><u>En pacientes adultos con experiencia en tratamiento:</u> Siempre que se administre un H2RA a un paciente que recibe atazanavir con ritonavir, la dosis de un H2RA no debe exceder una dosis comparable a 20 mg de <i>famotidina</i> dos veces al día. Las dosis de atazanavir y ritonavir deben administrarse simultáneamente con, y/o al menos 10 horas después, la dosis del H2RA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día (todo como una dosis única con alimentos) si se toma con un H2RA. • Atazanavir 400 mg con ritonavir 100 mg una vez al día (todo como una dosis única con alimentos) si se toma con <i>tenofovir DF</i> y un H2RA.
--	--	--

Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Antagonistas de los receptores H2 (H2RA): <i>famotidina</i> (continuación)		<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir 400 mg con ritonavir 100 mg una vez al día (todo como una dosis única con alimentos) si se toma con <i>tenofovir DF</i> o un H2RA para mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre. El atazanavir no se recomienda para mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre que toman atazanavir con <i>tenofovir DF</i> y un H2RA.
Anticonceptivos hormonales: <i>etinilestradiol</i> y <i>norgestimato</i> o <i>noretindrona</i>	↓ <i>etinilestradiol</i> ↑ <i>norgestimato</i> ↑ <i>etinilestradiol</i> ↑ <i>noretindrona</i>	Usar con precaución si se considera la coadministración de atazanavir/ritonavir con anticonceptivos orales. Si se administra un anticonceptivo oral con atazanavir/ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral contenga al menos 35 µg de <i>etinilestradiol</i> . Los posibles riesgos de seguridad incluyen aumentos sustanciales de exposición a la <i>progesterona</i> . Se desconocen los efectos a largo plazo de aumentos en la concentración del agente progestacional y podrían aumentar

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		<p>el riesgo de resistencia a la insulina, dislipidemia y acné.</p> <p>La coadministración de atazanavir/ritonavir con otros anticonceptivos hormonales no se ha estudiado (por ejemplo, parche, anillo vaginal o anticonceptivos inyectables) o anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de <i>noretindrona</i> o <i>norgestimato</i>, o menos de 25 µg de <i>etinilestradiol</i>; por lo tanto, se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos.</p>
<p>Inmunosupresores: <i>ciclosporina</i>, <i>sirolimus</i>, <i>tacrolimus</i></p>	<p>↑ inmunosupresores</p>	<p>Se recomienda monitorear la concentración terapéutica de estos inmunosupresores cuando se coadministran con atazanavir.</p>
<p>Beta-agonistas inhalados: <i>salmeterol</i></p>	<p>↑ <i>salmeterol</i></p>	<p>No se recomienda la coadministración de <i>salmeterol</i> con atazanavir. El uso concomitante de <i>salmeterol</i> y atazanavir puede resultar en un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas con <i>salmeterol</i>, incluida la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.</p>

Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
<p>Esteroides inhalados/nasales: <i>fluticasona</i></p>	<p>atazanavir/ritonavir ↑ <i>fluticasona</i></p>	<p>El uso concomitante de <i>propionato de fluticasona</i> y atazanavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de <i>propionato de fluticasona</i>, lo que resulta en concentraciones séricas de cortisol significativamente reducidas. Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido el síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal, durante el uso posterior a la administración en pacientes que reciben ritonavir y <i>propionato de fluticasona</i> inhalado o administrado por vía intranasal. No se recomienda la coadministración de <i>propionato de fluticasona</i> y atazanavir/ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides (ver Sección 4.4).</p>

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Antibióticos macrólidos: <i>claritromicina</i>	↑ <i>claritromicina</i> ↓ <i>14-OH-claritromicina</i> ↑ <i>atazanavir</i>	Concentraciones elevadas de <i>claritromicina</i> pueden causar prolongaciones del intervalo QTc; por lo tanto, se debe considerar una reducción de la dosis de <i>claritromicina</i> en un 50% cuando se coadministra con atazanavir. Además, las concentraciones del metabolito activo <i>14-OH-claritromicina</i> se reducen significativamente; considerar una terapia alternativa para indicaciones distintas a las infecciones debidas a <i>Mycobacterium avium</i> . No se ha estudiado la coadministración de atazanavir/ritonavir con <i>claritromicina</i> .
Opioides: <i>buprenorfina</i>	↑ <i>buprenorfina</i> ↑ <i>norbuprenorfina</i>	La coadministración de <i>buprenorfina</i> y atazanavir con o sin ritonavir aumenta la concentración plasmática de <i>buprenorfina</i> y <i>norbuprenorfina</i> . La coadministración de atazanavir más ritonavir con <i>buprenorfina</i> justifica el seguimiento clínico de la sedación y los efectos cognitivos. Se puede considerar una reducción de la dosis de <i>buprenorfina</i> . No se espera que la coadministración de <i>buprenorfina</i> y atazanavir con ritonavir disminuya las concentraciones plasmáticas de atazanavir.

Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas	Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Opioides: <i>buprenorfina</i> (continuación)		La coadministración de <i>buprenorfina</i> y atazanavir sin ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No se recomienda la coadministración de atazanavir y <i>buprenorfina</i> sin ritonavir.
Inhibidores de la PDE5: <i>sildenafil</i> , <i>tadalafil</i> , <i>vardenafil</i>	↑ <i>sildenafil</i> ↑ <i>tadalafil</i> ↑ <i>vardenafil</i>	No se ha estudiado la coadministración con atazanavir, pero puede provocar un aumento de las reacciones adversas asociadas al inhibidor de la PDE5, que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo. <u>Uso de inhibidores de la PDE5 para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)</u> El uso de <i>sildenafil</i> para el tratamiento de la HAP está contraindicado con atazanavir (ver Sección 4.3). Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de <i>tadalafil</i> con atazanavir:

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		<p><u>Coadministración de <i>tadalafil</i> en pacientes que toman atazanavir (con o sin ritonavir):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Para pacientes que reciben atazanavir (con o sin ritonavir) durante al menos una semana, comenzar con <i>tadalafil</i> 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual. <p><u>Coadministración de atazanavir (con o sin ritonavir) en pacientes que toman <i>tadalafil</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitar el uso de <i>tadalafil</i> al comienzo del atazanavir (con o sin ritonavir). Dejar de tomar <i>tadalafil</i> al menos 24 horas antes de comenzar atazanavir (con o sin ritonavir). Al menos una semana después de comenzar atazanavir (con o sin ritonavir), reanudar <i>tadalafil</i> 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual.
		<p><u>Uso de inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil</u></p> <p>Usar el <i>sildenafil</i> con precaución a dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas con un mayor control de los eventos adversos.</p> <p>Usar el <i>tadalafil</i> con precaución a dosis reducidas de 10 mg cada 72 horas con un mayor control de los eventos adversos.</p>
<p>Clase de fármaco concomitante: Drogas específicas</p>	<p>Efecto sobre la concentración de atazanavir o fármaco concomitante</p>	<p>Comentario clínico</p>
<p>Inhibidores de la PDE5: <i>sildenafil</i>, <i>tadalafil</i>, <i>vardenafil</i> (continuación)</p>		<p>Atazanavir/ritonavir: Usar el <i>vardenafil</i> con precaución a dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 72 horas con un mayor control de reacciones adversas.</p> <p>Atazanavir: Usar el <i>vardenafil</i> con precaución a dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 24 horas con un mayor control de reacciones adversas.</p>
<p>Inhibidores de la bomba de protones (PPI): <i>omeprazol</i></p>	<p>↓ atazanavir</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de atazanavir disminuyeron sustancialmente cuando se administraron atazanavir 400 mg o atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día con <i>omeprazol</i> 40 mg una vez al día en adultos, lo que puede provocar la pérdida del efecto terapéutico junto con el desarrollo de resistencia.</p> <p><u>En pacientes adultos sin tratamiento previo:</u></p>

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		La dosis del PPI no debe exceder una dosis comparable a la de <i>omeprazol</i> 20 mg y debe tomarse aproximadamente 12 horas antes de la dosis de atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg.
		<u>En pacientes adultos con experiencia en tratamiento:</u> No se recomienda el uso de PPI en pacientes con experiencia en tratamientos que reciben atazanavir.

^a Para conocer la magnitud de las interacciones, consultar la Sección 5.2, tablas 16 y 17.

^b Ver Sección 4.3, Tabla 1 para *midazolam* administrado por vía oral.

^c En combinación con atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día.

^d En combinación con atazanavir 400 mg una vez al día.

Fármacos sin interacciones observadas con atazanavir

No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas cuando atazanavir se administró concomitantemente con *metadona*, *fluconazol*, *acetaminofeno*, *atenolol* o los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa *lamivudina* o *zidovudina* (ver Sección 5.2, tablas 16 y 17).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo. Atazanavir

Resumen de riesgo: El atazanavir se ha evaluado en un número limitado de mujeres durante el embarazo. Los datos disponibles en humanos y animales sugieren que no aumenta el riesgo de defectos de nacimiento importantes en general, en comparación con la tasa de referencia [ver **Datos**]. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente. No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento en ratas y conejos, para los cuales las exposiciones de atazanavir fueron de 0,7 a 1,2 veces superiores a las de la dosis clínica humana (300 mg/día de atazanavir reforzado con 100 mg/día de ritonavir). Cuando se administró atazanavir a ratas durante la gestación y la lactancia, se observó un retraso reversible del crecimiento neonatal [ver **Datos**].

Consideraciones clínicas

Ajustes de dosis durante el embarazo y el posparto

- Atazanavir debe administrarse con ritonavir en mujeres embarazadas.
- En pacientes embarazadas no se requiere ajuste de dosis de atazanavir con las siguientes excepciones:
 - Para mujeres embarazadas con experiencia en el tratamiento durante el segundo o tercer trimestre, cuando se coadministra atazanavir con un antagonista del receptor H2 o con *tenofovir DF*, se recomienda atazanavir 400 mg con ritonavir 100 mg una vez al día. No hay datos suficientes para recomendar una dosis de atazanavir para su uso con un

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

antagonista del receptor H2 y *tenofovir DF* en mujeres embarazadas con experiencia en tratamiento.

- No se requiere ajuste de dosis para pacientes en posparto. Sin embargo, las pacientes deben ser monitoreadas de cerca para detectar eventos adversos, porque la exposición a atazanavir podría ser mayor durante los primeros 2 meses después del parto (ver secciones 4.2 y 5.2).

Reacciones adversas maternas

Se han producido casos de síndrome de acidosis láctica, en ocasiones mortales, e hiperlactatemia sintomática en mujeres embarazadas que utilizan atazanavir en combinación con análogos de nucleósidos, que se asocian con un mayor riesgo de síndrome de acidosis láctica.

Con frecuencia ocurre hiperbilirrubinemia en pacientes que toman atazanavir (ver Sección 4.4), incluidas las mujeres embarazadas [ver **Datos**].

Informar a las mujeres embarazadas sobre los riesgos potenciales del síndrome de acidosis láctica y la hiperbilirrubinemia.

Reacciones adversas fetales/neonatales

Todos los bebés, incluidos los recién nacidos expuestos a atazanavir en el útero, deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa durante los primeros días de vida [ver **Datos**].

Datos

Datos humanos

En el ensayo clínico AI424-182, se administró atazanavir/ritonavir (300/100 mg o 400/100 mg) en combinación con *zidovudina/lamivudina* a 41 mujeres embarazadas infectadas por el VIH durante el segundo o tercer trimestre. Entre las 39 mujeres que completaron el estudio, 38 lograron un ARN del VIH de menos de 50 copias/mL al momento del parto. Seis de 20 (30%) mujeres que recibieron atazanavir/ritonavir 300/100 mg y 13 de 21 (62%) que recibieron atazanavir/ritonavir 400/100 mg experimentaron hiperbilirrubinemia (bilirrubina total $\geq 2,6$ veces el ULN). No se observaron casos de acidosis láctica en el ensayo clínico AI424-182.

Las concentraciones del fármaco atazanavir en la sangre del cordón umbilical fetal variaron aproximadamente de 12% a 19% de las concentraciones maternas. Entre los 40 bebés nacidos de 40 mujeres embarazadas infectadas por el VIH, todos tuvieron resultados negativos para el ADN del VIH-1 en el momento del parto y/o durante los primeros 6 meses posparto. Los 40 lactantes recibieron tratamiento profiláctico antirretroviral que contenía *zidovudina*. No se observó hiperbilirrubinemia severa (niveles de bilirrubina total mayores de 20 mg/dL) o encefalopatía aguda o crónica por bilirrubina entre los recién nacidos en este estudio. Sin embargo, 10/36 (28%) bebés (6 \geq 38 semanas de gestación y 4 < 38 semanas de gestación) tenían niveles de bilirrubina de 4 mg/dL o más en el primer día de vida.

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La falta de diversidad étnica fue una limitación del estudio. En la población del estudio, 33/40 (83%) bebés eran negros/afroamericanos y presentaban una menor incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal que los caucásicos y asiáticos. Además, se excluyó a las mujeres con incompatibilidad Rh, así como a mujeres que tuvieron previamente un bebé que desarrolló enfermedad hemolítica y/o ictericia patológica neonatal (que requirió fototerapia).

Además, de los 38 lactantes a los que se les tomaron muestras de glucosa en el primer día de vida, a 3 se les recolectaron adecuadamente muestras con valores inferiores a 40 mg/dL que no podían atribuirse a intolerancia materna a la glucosa, parto difícil o sepsis.

Según informes prospectivos del Registro Antirretroviral en el Embarazo (APR) de aproximadamente 1.600 nacidos vivos después de la exposición a regímenes que contienen atazanavir (incluidos 1.037 bebés nacidos vivos expuestos en el primer trimestre y 569 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencia entre atazanavir y defectos de nacimiento generales, en comparación con la tasa de antecedentes de defectos de nacimiento. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes en embarazos clínicamente reconocidos oscila entre 2 y 4%.

Datos de animales

En estudios de reproducción animal no hubo evidencia de mortalidad o teratogenicidad en la descendencia nacida de animales con niveles de exposición sistémica al fármaco (AUC) de 0,7 veces –en conejos– a 1,2 veces –en ratas– los observados a la dosis clínica humana (300 mg/día) de atazanavir reforzado con 100 mg/día de ritonavir). En estudios de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, atazanavir provocó un retraso del crecimiento neonatal durante la lactancia que se revirtió después del destete. La exposición materna al fármaco a esta dosis fue 1,3 veces la exposición humana a la exposición clínica recomendada. Se produjo una toxicidad materna mínima a este nivel de exposición.

Embarazo. Ritonavir

Resumen de riesgo: Los datos prospectivos sobre embarazos del APR no son suficientes para evaluar adecuadamente el riesgo de defectos de nacimiento o aborto espontáneo. Los datos disponibles del APR no muestran diferencias en la tasa general de defectos congénitos para ritonavir en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos importantes del 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta (MACDP) [ver **Datos**].

En estudios de reproducción animal no se observaron evidencias de resultados adversos en el desarrollo con la administración oral de ritonavir a ratas y conejas preñadas. Durante la organogénesis en ratas y conejos, la exposición sistémica (AUC) fue aproximadamente 1/3 menor que la exposición humana a la dosis diaria recomendada. En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la exposición sistémica materna a ritonavir fue aproximadamente la mitad de la

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

exposición en humanos a la dosis diaria recomendada, según un factor de conversión del área de superficie corporal [ver **Datos**].

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos varía entre 2 y 4% y entre 15 y 20%, respectivamente.

Datos

Datos humanos

Según informes prospectivos del APR de aproximadamente 6.100 nacidos vivos después de la exposición a regímenes que contienen ritonavir (incluidos más de 2.800 nacidos vivos expuestos en el primer trimestre y más de 3.200 nacidos vivos expuestos en el segundo y tercer trimestre), no hubo diferencia en la tasa de defectos congénitos en general para ritonavir, en comparación con la tasa de defectos congénitos de fondo del 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del MACDP. La prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue de 2,3% (CI 95%: 1,7% - 2,9%) después de la exposición, durante el primer trimestre, a regímenes que contienen ritonavir y del 2,9% (CI 95%: 2,3% - 3,5%) después de la exposición del segundo y tercer trimestre a los regímenes que contienen ritonavir.

Si bien la transferencia placentaria de ritonavir y las concentraciones de ritonavir fetal son generalmente bajas, se han observado niveles detectables en muestras de sangre del cordón umbilical y cabello de recién nacidos.

Datos de animales

Se administró ritonavir por vía oral a ratas preñadas (a 0, 15, 35 y 75 mg/kg/día) y a conejos (a 0, 25, 50 y 110 mg/kg/día) durante la organogénesis (días 6 a 17 y días 6 a 19 de gestación, respectivamente). No se encontró evidencia de teratogenicidad debido a ritonavir observado en ratas y conejos a dosis que producen exposiciones sistémicas (AUC) equivalentes a aproximadamente 1/3 menos que la exposición humana a la dosis diaria recomendada.

La toxicidad para el desarrollo observada en ratas (reabsorciones tempranas, disminución del peso corporal fetal y retrasos en la osificación y variaciones del desarrollo) se produjo a una dosis tóxica para la madre, a una exposición equivalente a aproximadamente 1/3 menor que la exposición humana a la dosis diaria recomendada. También se observó un ligero aumento en la incidencia de criptorquidia en ratas (a una dosis tóxica para la madre) a una exposición aproximadamente 1/5 menor que la exposición humana a la dosis diaria recomendada. Se observó toxicidad para el desarrollo en conejos (reabsorciones, disminución del tamaño de la camada y disminución del peso fetal) a dosis tóxicas para la madre aproximadamente 1,8 veces más altas que la dosis diaria recomendada, según el factor de conversión de la superficie corporal. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró ritonavir en dosis de 0, 15, 35 y 60 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 20 posnatal. En dosis de 60 mg/kg/día, no se

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

observó toxicidad con una dosis de ritonavir equivalente a la mitad de la dosis diaria recomendada, según el factor de conversión del área de superficie corporal.

Lactancia. Atazanavir y ritonavir

Resumen de riesgo: Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH-1 no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH-1. Se ha detectado atazanavir en la leche materna y los datos publicados indican que el ritonavir también está presente. No se dispone de datos sobre los efectos de atazanavir y ritonavir en la producción de leche. El atazanavir estaba presente en la leche de ratas lactantes y se asoció con un retraso del crecimiento neonatal que se revirtió después del destete.

Debido tanto al potencial de transmisión del VIH-1 como al potencial de reacciones adversas graves en los bebés amamantados, se debe aconsejar a las mujeres que no amamenten.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Ritonavir

Anticoncepción: El uso de ritonavir puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados. Aconsejar a las pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales combinados que usen un método anticonceptivo alternativo eficaz o un método anticonceptivo de barrera adicional (ver Sección 4.5).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ninguno.

4.8. Efectos indeseables

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones del etiquetado.

- Interacciones medicamentosas (ver Sección 4.4)
- Alteraciones de la conducción cardíaca/prolongación del intervalo PR (ver Sección 4.4)
- Reacciones alérgicas/hipersensibilidad/erupción (ver Sección 4.4)
- Hepatotoxicidad/reacciones hepáticas (ver Sección 4.4)
- Hiperbilirrubinemia (ver Sección 4.4)
- Enfermedad renal crónica (ver Sección 4.4)
- Nefrolitiasis y colelitiasis (ver Sección 4.4)
- Pancreatitis (ver Sección 4.4)

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Experiencia de ensayos clínicos en adultos

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Reacciones adversas en pacientes adultos sin tratamiento previo: El perfil de seguridad de atazanavir en adultos sin tratamiento previo se basa en 1.625 pacientes infectados por VIH-1 en ensayos clínicos, 536 de los cuales recibieron atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, ictericia/ictericia escleral (sub-ictericia) y erupción cutánea.

En la Tabla 3 se presentan reacciones adversas clínicas seleccionadas de intensidad moderada o severa notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron terapia combinada que incluye atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg.

Tabla 3: Reacciones adversas seleccionadas de intensidad moderada o severa informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin tratamiento previo ^b. Estudio AI424-138

	96 semanas ^c	96 semanas ^c
	Atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg (1 vez al día) y <i>tenofovir DF</i> con <i>emtricitabina</i> ^d	Lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg (2 veces al día) y <i>tenofovir DF</i> con <i>emtricitabina</i> ^d
	(n=441)	(n=437)
Aparato digestivo		
Nausea	4%	8%
Ictericia/sub-ictericia	5%	*
Diarrea	2%	12%
Piel y faneras		
<i>Rash</i>	3%	2%

* Ninguno informado en este grupo de tratamiento.

^a Incluye eventos de relación posible, probable, cierta o desconocida con el régimen de tratamiento.

^b Basado en el régimen que contiene atazanavir.

^c Mediana de tiempo en terapia.

^d Como combinación de dosis fija: 300 mg de *tenofovir DF*, 200 mg de *emtricitabina* una vez al día.

Reacciones adversas en pacientes adultos con experiencia en tratamiento: El perfil de seguridad de atazanavir en adultos con experiencia en tratamiento se basa en 119 pacientes infectados por VIH-1 en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron ictericia/ictericia escleral y mialgia.

Las reacciones adversas clínicas seleccionadas de intensidad moderada o severa notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados previamente que recibieron atazanavir/ ritonavir se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones adversas seleccionadas ^a de intensidad moderada o severa informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con experiencia en el tratamiento ^b. Estudio AI424-045

	48 semanas ^c	48 semanas ^c
	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1 vez al día + <i>tenofovir DF</i> + NRTI	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 veces al día ^d + <i>tenofovir DF</i> + NRTI

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

^d ULN = Límite superior de lo normal.

Anomalías de laboratorio en pacientes con experiencia en tratamiento: En la Tabla 6 se presentan los porcentajes de pacientes adultos con experiencia en tratamiento tratados con terapia combinada que incluye atazanavir/ritonavir con anomalías de laboratorio de grados 3 y 4.

Tabla 6: Anomalías de laboratorio de grado 3-4 notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con experiencia en tratamiento. Estudio AI424-045 ^a

Variable	Límite ^d	48 semanas ^b	48 semanas ^b
		Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1 vez al día + <i>tenofovir DF</i> + NRTI (n = 119)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 veces al día + <i>tenofovir DF</i> + NRTI (n = 118)
Química			
	<u>Alto</u>		
SGOT/AST	$\geq 5,1 \times \text{ULN}$	3%	3%
SGTP/ALT	$\geq 5,1 \times \text{ULN}$	4%	3%
Bilirrubina total	$\geq 2,6 \times \text{ULN}$	49%	< 1%
Lipasa	$\geq 2,1 \times \text{ULN}$	5%	5%
Creatinquinasa	$\geq 5,1 \times \text{ULN}$	8%	8%
Colesterol total	$\geq 240 \text{ mg/dL}$	25%	26%
Hematología			
	<u>Bajo</u>		
Plaquetas	$< 50.000/\text{mm}^3$	2%	3%
Neutrófilos	$< 750/\text{mm}^3$	7%	8%

^a Basado en régimen (s) que contienen atazanavir.

^b Mediana de tiempo en terapia.

^c ULN = Límite superior de lo normal.

^d Como combinación de dosis fija.

Cambio en los lípidos desde el inicio en pacientes sin tratamiento previo: Para el estudio AI424-138 y el estudio AI424-034, los cambios con respecto al valor inicial en el colesterol LDL, el colesterol HDL, el colesterol total y los triglicéridos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Valores de lípidos, cambio medio desde el inicio. E studio AI424-138

	Atazanavir/ritonavir ^{a, b}					Lopinavir/ritonavir ^{b, c}				
	Basal		Semana 48		Semana 96	Basal		Semana 48		Semana 96
	mg/dL	mg/dL	Cambio ^d	mg/dL	Cambio ^d	mg/dL	mg/dL	Cambio ^d	mg/dL	Cambio ^d
	n=428 ^e	n=372 ^e	n=372 ^e	n=342 ^e	n=342 ^e	n=424 ^e	n=335 ^e	n=335 ^e	n=291 ^e	n=291 ^e
Col-LDL ^f	92	105	+ 14%	105	+ 14%	93	111	+ 19%	110	+ 17%
Col-HDL ^f	37	46	+ 29%	44	+ 21%	36	48	+ 37%	46	+ 29%
Col. total ^f	149	169	+ 13%	169	+ 13%	150	187	+ 25%	186	+ 25%
Triglic. ^f	126	145	+ 15%	140	+ 13%	129	194	+ 52%	184	+ 50%

^a Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día con la combinación de dosis fija: 300 mg de *tenofovir DF*, 200 mg de *emtricitabina* una vez al día.

^b Los valores obtenidos después del inicio de los agentes reductores de lípidos séricos no se incluyeron en estos análisis. Al inicio del estudio, se utilizaron agentes reductores de lípidos séricos en 1% del grupo de tratamiento con *lopinavir/ritonavir* y en 1% del grupo de atazanavir/ritonavir. Hasta la semana 48, se usaron agentes reductores de lípidos séricos en 8% del grupo de tratamiento con *lopinavir/ritonavir* y en 2% del grupo de atazanavir/ritonavir. Hasta la semana 96, se utilizaron agentes reductores de lípidos séricos en 10% del grupo de tratamiento con *lopinavir/ritonavir* y en 3% del grupo de atazanavir/ritonavir.

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(6%), sibilancias (6%) y rinorrea (6%). Se notificó bloqueo auriculoventricular de segundo grado asintomático en < 2% de los pacientes.

Las anomalías de laboratorio de grados 3 y 4 más frecuentes que se produjeron en pacientes pediátricos fueron elevación de la bilirrubina total [$\geq 3,2$ mg/dL (58%)], neutropenia (9%) e hipoglicemia (4%).

Todas las demás anomalías de laboratorio de grados 3 y 4 se produjeron con una frecuencia inferior a 3%.

El ritonavir, un componente de los comprimidos de atazanavir y ritonavir, se ha estudiado en 265 pacientes mayores de 1 mes hasta 21 años. El perfil de eventos adversos observado durante los ensayos clínicos pediátricos fue similar al de los pacientes adultos.

Los vómitos, la diarrea y la erupción cutánea/alergia fueron los únicos eventos adversos clínicos relacionados con el fármaco de intensidad moderada a severa que se observaron en 2% o más de los pacientes pediátricos inscritos en los ensayos clínicos de ritonavir.

Anomalías de laboratorio en pacientes pediátricos

Las siguientes anomalías de laboratorio de grados 3 y 4 se produjeron en más de 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 AST elevada (3%).

Reacciones adversas en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En el estudio AI424-138, 60 pacientes tratados con atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg una vez al día y 51 pacientes tratados con *lopinavir*/ritonavir 400 mg/100 mg dos veces al día, cada uno con dosis fija de *tenofovir DF-emtricitabina*, fueron seropositivos para hepatitis B y/o C al ingresar al estudio. Se desarrollaron niveles de ALT > 5 veces el ULN en 10% (6/60) de los pacientes tratados con atazanavir/ritonavir y en 8% (4/50) de los pacientes tratados con *lopinavir*/ritonavir. Se desarrollaron niveles de AST > 5 veces el ULN en 10% (6/60) de los pacientes tratados con atazanavir/ritonavir y en ninguno (0/50) de los pacientes tratados con *lopinavir*/ritonavir.

En el estudio AI424-045, 20 pacientes tratados con atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg una vez al día, y 18 pacientes tratados con *lopinavir*/ritonavir 400 mg/100 mg dos veces al día fueron seropositivos para hepatitis B y/o C al ingresar al estudio. Se desarrollaron niveles de ALT > 5 veces el ULN en 25% (5/20) de los pacientes tratados con atazanavir/ritonavir y en 6% (1/18) de los pacientes tratados con *lopinavir*/ritonavir.

Experiencia de post comercialización

Atazanavir, un componente de Sulfato de atazanavir y ritonavir, comprimidos 300/100 mg

Se han identificado los siguientes eventos adversos, relacionados con atazanavir, durante el uso post comercialización del producto. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Organismo en general: Edema.

Sistema cardiovascular: Bloqueo AV de segundo grado, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo de rama izquierda, prolongación del intervalo QTc (ver Sección 4.4).

Sistema gastrointestinal: Pancreatitis.

Hígado: Alteraciones de la función hepática.

Trastornos hepatobiliares: Colelitiasis (ver Sección 4.4), colecistitis, colestasis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Diabetes mellitus, hiperglicemia (ver Sección 4.4).

Sistema musculoesquelético: Artralgia.

Sistema renal: Nefrolitiasis (ver Sección 4.4), nefritis intersticial, nefritis intersticial granulomatosa, enfermedad renal crónica (ver Sección 4.4).

Piel y faneras: Alopecia, erupción maculopapular (ver secciones 4.3 y 4.4), prurito, angioedema.

Ritonavir, un componente de Sulfato de atazanavir y ritonavir, comprimidos 300/100 mg

Los siguientes eventos adversos, relacionados con ritonavir y no mencionados anteriormente en el etiquetado, se han informado durante el uso post comercialización del producto. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a ritonavir.

Organismo en general: Se ha informado deshidratación, generalmente asociada con síntomas gastrointestinales y que a veces resulta en hipotensión, síncope o insuficiencia renal. También se han notificado síncope, hipotensión ortostática e insuficiencia renal sin deshidratación conocida.

La coadministración de ritonavir con *ergotamina* o *dihidroergotamina* se ha asociado con toxicidad aguda por cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluido el sistema nervioso central.

Sistema cardiovascular: Se han notificado bloqueos AV de primer grado, bloqueo AV de segundo grado, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo de rama derecha (ver Sección 4.4). Se han notificado eventos cardíacos y neurológicos cuando se coadministra ritonavir con *disopiramida*, *mexiletina*, *nefazodona*, *fluoxetina* y bloqueadores beta. No se puede excluir la posibilidad de interacción farmacológica.

Sistema endocrino: Se han notificado casos de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal cuando se coadministra ritonavir con *propionato de fluticasona* o *budesonida*.

Sistema nervioso: Ha habido informes posteriores a la comercialización de convulsiones. Consultar además Sistema cardiovascular.

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se ha informado de necrólisis epidérmica tóxica (TEN).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización de venta. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/ riesgo del fármaco. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema de informes local.

4.9. Sobredosificación

Atazanavir

La experiencia humana de sobredosis aguda con atazanavir es limitada. Voluntarios sanos han tomado dosis únicas de hasta 1.200 mg (tres veces la dosis máxima recomendada de 400 mg) sin efectos adversos sintomáticos. Una sola sobredosis autoadministrada de 29,2 g de atazanavir en un paciente infectado por el VIH (73 veces la dosis recomendada de 400 mg) se asoció con bloqueo bifascicular asintomático y prolongación del intervalo PR. Estos eventos se resolvieron espontáneamente. Con dosis elevadas de atazanavir, que resultan en una elevada exposición al fármaco, puede observarse ictericia debido a hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada), sin cambios asociados en las pruebas de función hepática, o prolongación del intervalo PR (ver secciones 4.2 y 5.1).

El tratamiento de la sobredosificación con atazanavir debe consistir en medidas de apoyo generales, incluida la monitorización de los signos vitales y el ECG, y la observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, la eliminación del atazanavir no absorbido debe lograrse mediante emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activado también se puede utilizar para ayudar a eliminar el fármaco no absorbido. No existe un antídoto específico para la sobredosis de atazanavir. Dado que el atazanavir se metaboliza extensamente en el hígado y se une en gran medida a las proteínas, es poco probable que la diálisis sea beneficiosa para la eliminación significativa de este medicamento.

Ritonavir

Sobredosis aguda; experiencia de sobredosis en humanos: La experiencia en humanos de sobredosis aguda con ritonavir –como componente de Sulfato de atazanavir y ritonavir, comprimidos 300/100 mg– es limitada. Un paciente en los ensayos clínicos tomó 1.500 mg de ritonavir por día durante dos días. Refirió parestesias que se resolvieron después de que se redujo la dosis. Se ha notificado un caso de sobredosis de ritonavir post comercialización que presentó insuficiencia renal con eosinofilia.

Se encontró que la dosis letal aproximada de ritonavir era más de 20 veces la dosis humana relacionada en ratas y 10 veces la dosis humana relacionada en ratones.

Manejo de la sobredosificación

El tratamiento de la sobredosis con ritonavir como componente de los comprimidos de atazanavir/ritonavir, consiste en medidas de apoyo generales que incluyen la monitorización de

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico para la sobredosis con atazanavir y ritonavir. Si está indicado, la eliminación del fármaco no absorbido debe lograrse mediante lavado gástrico; se deben tomar las precauciones habituales para mantener libres las vías respiratorias. La administración de carbón activado también se puede utilizar para ayudar a eliminar el fármaco no absorbido. Dado que el atazanavir y el ritonavir se metabolizan ampliamente en el hígado y se unen en gran medida a las proteínas, es poco probable que la diálisis sea beneficiosa para su eliminación significativa del organismo. Se debe consultar a un Centro de Control de Intoxicaciones certificado para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosificación con este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El atazanavir y el ritonavir son medicamentos antirretrovirales.

Atazanavir: Atazanavir (ATV) es un inhibidor de la proteasa (PI) aza péptido del VIH-1. El compuesto inhibe selectivamente el procesamiento específico del virus de las poliproteínas gag y gag-pol en células infectadas por VIH-1, evitando así la formación de viriones maduros.

Ritonavir: Ritonavir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa del VIH-1. La inhibición de la proteasa del VIH hace que la enzima sea incapaz de procesar el precursor de la poliproteína gag-pol que conduce a la producción de partículas de VIH inmaduras no infecciosas.

Actividad antiviral en cultivo celular

Atazanavir: Atazanavir exhibe actividad anti-VIH-1 con una concentración efectiva media del 50% (CE₅₀) en ausencia de suero humano de 2 a 5 nM frente a una variedad de aislados de VIH-1 clínicos y de laboratorio cultivados en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos, células CEM-SS y células MT-2. El ATV tiene actividad contra los aislados de virus A, B, C, D, AE, AG, F, G y J del subtipo de virus del grupo M del VIH-1 en cultivos celulares. El ATV tiene una actividad variable contra los aislados de VIH-2 (1,9-32 nM), con valores de CE₅₀ por encima de los valores de CE₅₀ de los aislados fallidos. Los estudios de actividad antiviral de combinación de dos fármacos con ATV no mostraron antagonismo en cultivo celular con PI (*amprenavir*, *indinavir*, *lopinavir*, *nelfinavir*, ritonavir y *saquinavir*), INNTI (*delavirdina*, *efavirenz* y *nevirapina*), INTI (*abacavir*, *didanosina*, *emtricitabina*, *lamivudina*, *estavudina*, *tenofovir DF* y *zidovudina*), el inhibidor de la fusión del VIH-1 *enfuvirtida* y dos compuestos utilizados en el tratamiento de la hepatitis, *adefovir* y *ribavirina*, sin aumento de la citotoxicidad.

Ritonavir: Se evaluó la actividad de ritonavir en líneas de células linfoblastoides con infección aguda y en linfocitos de sangre periférica. La concentración de fármaco que inhibe el 50% (CE₅₀) del valor de la replicación viral osciló entre 3,8 y 153 nM, dependiendo del VIH-1 aislado y las células empleadas. El valor medio de CE₅₀ para los aislados clínicos con pocos pasajes fue 22 nM (n = 13). En las células MT4, ritonavir demostró efectos aditivos contra el VIH-1 en combinación

REF. RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

con *didanosina* (ddI) o *zidovudina* (ZDV). Estudios que midieron la citotoxicidad de ritonavir en varias líneas celulares mostraron que se requieren más de 20 μM para inhibir el crecimiento celular en un 50%, lo que da como resultado un índice terapéutico de cultivo celular de al menos 1.000.

Resistencia

En cultivo celular

Atazanavir: Se seleccionaron aislados de VIH-1 con susceptibilidad disminuida al ATV en cultivo celular y se obtuvieron de pacientes tratados con ATV o atazanavir y ritonavir (ATV/RTV). Los aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida de 93 a 183 veces al ATV de tres cepas virales diferentes se seleccionaron en cultivo celular a los 5 meses. Las sustituciones en estos virus del VIH-1 que contribuyeron a la resistencia al ATV incluyen I50L, N88S, I84V, A71V y M46I. También se observaron cambios en los sitios de escisión de proteasa después de la selección del fármaco.

Los virus recombinantes que contenían la sustitución I50L sin otras sustituciones importantes de PI tenían un crecimiento deficiente y mostraban una mayor susceptibilidad en cultivo celular a otros PI (*amprenavir*, *indinavir*, *lopinavir*, *nelfinavir*, ritonavir y *saquinavir*). Las sustituciones I50L e I50V produjeron resistencia selectiva a ATV y *amprenavir*, respectivamente, y no parecieron tener resistencia cruzada.

Estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo; comparación de atazanavir potenciado con ritonavir frente a atazanavir no potenciado: El estudio AI424-089 comparó atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg frente a atazanavir 400 mg una vez al día cuando se administra con *lamivudina* y *estavudina* de liberación prolongada en pacientes sin tratamiento previo infectados por el VIH. En la Tabla 9 se muestra un resumen del número de fallas virológicas y de aislamientos de fallas virológicas con resistencia al ATV en cada grupo.

Tabla 9: Resumen de fallos virológicos en la semana 96 en el estudio AI424-089; comparación de atazanavir potenciado con ritonavir frente a atazanavir no potenciado: pacientes aleatorizados

	Atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg (n=95)	Atazanavir 400 mg (n=105)
Fallo virológico (≥ 50 copias/mL) en la semana 96	15 (16%)	34 (32%)
Fallo virológico con datos de genotipos y fenotipos	5	17
Aislamientos de falla virológica con resistencia a ATV en la semana 96	0/5 (0%) ^b	4/17 (24%) ^b
Aislamientos de falla virológica con aparición de I50L en la semana 96 ^c	0/5 (0%) ^b	2/17 (12%) ^b
Aislamientos de falla virológica con resistencia a <i>lamivudina</i> en la semana 96	2/5 (40%) ^b	11/17 (65%) ^b

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

^a El fallo virológico incluye pacientes que nunca fueron suprimidos hasta la Semana 96 y en estudio en la Semana 96, tuvieron un rebote virológico o interrumpieron debido a una respuesta de carga viral insuficiente.

^b Porcentaje de aislamientos de falla virológica con datos genotípicos y fenotípicos.

^c La mezcla de I50I/L surgió en otros 2 pacientes tratados con ATV 400 mg. Ninguno de los aislamientos fue fenotípicamente resistente al ATV.

Estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo que recibieron atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg: En el ensayo de Fase III AI424-138, se realizó un análisis genotípico y fenotípico tal como se trató en muestras de pacientes que experimentaron falla virológica (ARN del VIH-1 \geq 400 copias/mL) o interrumpido antes de lograr la supresión en ATV/RTV (n = 39; 9%) y LPV/RTV (n = 39; 9%) durante 96 semanas de tratamiento. En el grupo de ATV/RTV, uno de los aislamientos de falla virológica tuvo una disminución de 56 veces en la susceptibilidad a ATV surgida en la terapia con el desarrollo de sustituciones L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I/V asociadas a la resistencia a PI, y L90M. La sustitución M184V asociada a resistencia a NRTI también surgió en el tratamiento en este aislado que confiere resistencia a *emtricitabina*. Dos cepas aisladas de falla virológica de ATV/RTV tenían una resistencia fenotípica inicial de ATV y sustituciones asociadas a la resistencia a principales PI definidos por IAS al inicio. La sustitución de I50L surgió en el estudio en uno de estos aislamientos de falla y se asoció con una disminución de 17 veces en la susceptibilidad de ATV desde el inicio y el otro aislado de falla con resistencia de ATV de línea de base y las sustituciones de PI (M46M/I y I84I/V) tenían IAS adicional definido las principales sustituciones de PI (V32I, M46I e I84V) surgieron en el tratamiento con ATV asociadas con una disminución de 3 veces en la susceptibilidad a ATV desde el inicio. Cinco de los aislados que fracasaron en el tratamiento en el grupo de ATV/RTV desarrollaron resistencia fenotípica a *emtricitabina* con la aparición de la sustitución de M184I (n = 1) o M184V (n = 4) en la terapia y ninguno desarrolló resistencia fenotípica de *tenofovir disoproxilo*. En el grupo de LPV/RTV, uno de los aislamientos de pacientes con insuficiencia virológica tuvo una disminución de 69 veces en la susceptibilidad a LPV surgida en la terapia con el desarrollo de sustituciones de PI L10V, V11I, I54V, G73S y V82A, además de las sustituciones de PI iniciales L10L/I, V32I, I54I/V, A71I, G73G/S, V82V/A, L89V y L90M. Seis cepas aisladas de insuficiencia virológica de LPV/RTV desarrollaron la sustitución de M184V y resistencia fenotípica a *emtricitabina* y dos desarrollaron resistencia fenotípica a *tenofovir disoproxilo*.

Estudios clínicos de pacientes con experiencia en tratamiento: En estudios de pacientes con experiencia en tratamiento tratados con ATV o ATV/RTV, la mayoría de los aislados resistentes a ATV de pacientes que experimentaron fallas virológicas desarrollaron sustituciones que se asociaron con resistencia y mostraron una menor susceptibilidad a múltiples PIs. Las sustituciones de proteasa más comunes que se desarrollaron en los aislados virales de pacientes que fracasaron en el tratamiento con ATV 300 mg una vez al día y RTV 100 mg una vez al día (junto con *tenofovir DF* y un NRTI) incluyeron V32I, L33F/V/I, E35D/G, M46I/L, I50L, F53L/V, I54V, 71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V y L89V/Q/M/T. Otras sustituciones que se desarrollaron en el tratamiento con ATV/RTV, incluidos E34K/A/Q, G48V, I84V, N88S/D/T y L90M, ocurrieron en menos de 10% de los pacientes aislados. Generalmente, si estaban presentes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

múltiples sustituciones de resistencia a PI en el virus VIH-1 del paciente al inicio del estudio, la resistencia al ATV se desarrolló a través de sustituciones asociadas con la resistencia a otros PIs y podría incluir el desarrollo de la sustitución I50L. La sustitución de I50L se ha detectado en pacientes con experiencia en tratamiento que experimentaron fracaso virológico después de un tratamiento a largo plazo. Los cambios en el sitio de escisión de proteasa también surgieron en el tratamiento con ATV, pero su presencia no se correlacionó con el nivel de resistencia a ATV.

Ritonavir: Se han seleccionado en cultivo celular aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a ritonavir. El análisis genotípico de estos aislamientos mostró mutaciones en el gen de la proteasa del VIH-1 que conducen a sustituciones de aminoácidos I84V, V82F, A71V y M46I. Fenotípico (n = 18) y los cambios genotípicos (n = 48) en los aislados de VIH-1 de pacientes seleccionados tratados con ritonavir se controlaron en ensayos de fases I/II durante un período de 3 a 32 semanas.

Sustituciones asociadas con la proteasa del virus VIH-1 en aislamientos obtenidos de 43 pacientes parecieron ocurrir de manera escalonada y ordenada en las posiciones V82A/F/T/S, I54V, A71V/T e I36L, seguida de combinaciones de sustituciones en 5 posiciones adicionales de aminoácidos específicos (M46I/L, K20R, I84V, L33F y L90M). De 18 pacientes en los que se realizaron análisis fenotípicos y genotípicos del virus libre aislado del plasma, 12 mostraron una reducción de la susceptibilidad a ritonavir en cultivo celular. Los 18 pacientes poseían una o más sustituciones en el gen de la proteasa viral. La sustitución de V82A/F pareció ser necesaria pero no se definió como una disminución ≥ 5 veces en la sensibilidad viral en cultivo celular desde la línea de base.

Resistencia cruzada

Atazanavir: Se ha observado resistencia cruzada entre PIs. Los análisis fenotípicos y genotípicos iniciales de aislados clínicos en ensayos clínicos de ATV de pacientes con experiencia en PIs mostraron que los aislados con resistencia cruzada a múltiples PIs eran resistentes a ATV. Más de 90% de los aislados con sustituciones que incluían I84V o G48V eran resistentes a ATV. Más de 60% de los aislamientos que contenían L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/L o un cambio en V82 fueron resistentes a ATV, y 38% de los aislamientos que contenían una sustitución D30N además de otros cambios fueron resistente a ATV. Los aislamientos resistentes a ATV también presentaron resistencia cruzada a otros PIs con > 90% de los aislamientos resistentes a *indinavir*, *lopinavir*, *nelfinavir*, ritonavir y *saquinavir*, y 80% resistentes a *amprenavir*. En pacientes con experiencia en el tratamiento, los aislados virales resistentes a PIs que desarrollaron la sustitución I50L además de otras sustituciones asociadas a resistencia a PIs también presentaron resistencia cruzada con otros PIs.

Ritonavir: Entre los inhibidores de proteasa se ha reconocido una resistencia cruzada variable. Los aislados de VIH-1 en serie obtenidos de seis pacientes durante la terapia con ritonavir mostraron una disminución en la susceptibilidad a ritonavir en cultivo celular, pero no demostraron una disminución concordante en susceptibilidad a *saquinavir* en cultivo celular en comparación con los aislados de línea de base emparejados.

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Sin embargo, los aislamientos de dos de estos pacientes demostraron una menor susceptibilidad al *indinavir* en cultivo celular (8 veces). También se analizaron los aislamientos de 5 pacientes para determinar la resistencia cruzada a *amprenavir* y *nelfinavir*; los aislados de 3 pacientes tuvieron una disminución en la susceptibilidad al *nelfinavir* (de 6 a 14 veces) y ninguna al *amprenavir*. La resistencia cruzada entre ritonavir e inhibidores de la transcriptasa inversa es poco probable debido a los diferentes objetivos enzimáticos involucrados. Un aislado de VIH-1 resistente a ZDV probado en cultivo celular conservó la sensibilidad total al ritonavir.

Análisis basales de genotipo/fenotipo y resultados virológicos

Atazanavir: El análisis genotípico y/o fenotípico del virus basal puede ayudar a determinar la susceptibilidad al ATV antes de iniciar la terapia ATV/RTV. Una asociación entre la respuesta virológica a las 48 semanas y el número y tipo de sustituciones primarias asociadas a la resistencia a PIs detectadas en los aislados de VIH-1 basales de pacientes con experiencia en antirretrovirales que recibieron ATV/ RTV una vez al día o lopinavir (LPV)/RTV dos veces al día en el Estudio AI424 -045 se muestra en la Tabla 10.

En general, tanto el número como el tipo de sustituciones de PI iniciales afectaron las tasas de respuesta en pacientes con experiencia en el tratamiento. En el grupo ATV/ RTV, los pacientes tuvieron tasas de respuesta más bajas cuando estuvieron presentes 3 o más sustituciones de PIs basales, incluida una sustitución en la posición 36, 71, 77, 82 o 90, en comparación con los pacientes con 1-2 sustituciones de PI, incluida una de estas sustituciones.

Tabla 10: Respuesta del ARN del VIH por número y tipo de sustitución de PI basal; pacientes con experiencia en antirretrovirales en el estudio AI424-045. Análisis según el tratamiento

Número y tipo de sustituciones de PI basales ^a	Respuesta virológica = RNA de HIV < 400 copias/mL ^b	
	ATV/RTV (n=110)	LPV/RTV (n=113)
Tres o más sustituciones de PI primarias que incluyen: ^c		
D30N	75% (6/8)	50% (3/6)
M36I V	19% (3/16)	33% (6/18)
M46I/L/T	24% (4/17)	23% (5/22)
I54V/L/T/M/A	31% (5/16)	31% (5/16)
A71V/T/I/G	34% (10/29)	39% (12/31)
G73S/A/C/T	14% (1/7)	38% (3/8)
V77I	47% (7/15)	44% (7/16)
V82A/F/T/S/I	29% (6/21)	27% (7/26)
I84V/A	11% (1/9)	33% (2/6)
N88D	63% (5/8)	67% (4/6)
L90M	10% (2/21)	44% (11/25)
Número de sustituciones de PI primarias basales ^a		
Todos los pacientes, según el tratamiento	58% (64/110)	59% (67/113)
0-2 sustituciones de PI	75% (50/67)	75% (50/67)
3-4 sustituciones de PI	41% (14/34)	43% (12/28)

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 o más sustituciones de PI	0% (0/9)	28% (5/18)
-----------------------------	----------	------------

^a Las sustituciones primarias incluyen cualquier cambio en D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 y L90.

^b Los resultados deben interpretarse con precaución porque los subgrupos eran pequeños.

^c No hubo datos suficientes (n < 3) para las sustituciones de PI V32I, I47V, G48V, I50V y F53L.

Las tasas de respuesta de los pacientes con experiencia en antirretrovirales en el estudio AI424-045 se analizaron por fenotipo basal (cambio en la susceptibilidad en cultivo celular en relación con la referencia [Tabla 11]).

Los análisis se basan en una población de pacientes selecta con 62% de los que reciben un régimen basado en NNRTI antes de ingresar al estudio en comparación con el 35% que reciben un régimen basado en PI.

Se necesitan datos adicionales para determinar los puntos de ruptura clínicamente relevantes para atazanavir.

Tabla 11: Fenotipo basal por resultado; pacientes con experiencia en antirretrovirales en el estudio AI424-045. Análisis según el tratamiento

Fenotipo basal ^a	Respuesta virológica = RNA de HIV < 400 copias/mL ^b	
	ATV/RTV n=111	LPV/RTV (n=111)
0-2	71% (55/78)	70% (56/80)
> 2-5	53% (8-15)	44% (4/9)
> 5-10	13% (1/8)	33% (3/9)
> 10	10% (1/10)	23% (3/13)

^a Doble susceptibilidad al cambio en cultivo celular en relación con la referencia de tipo salvaje.

^b Los resultados deben interpretarse con precaución porque los subgrupos eran pequeños.

Farmacodinamia

Efectos sobre el electrocardiograma (ECG)

Atazanavir: Se ha observado una prolongación del intervalo PR en el ECG, dependiente de la concentración y de la dosis, en voluntarios sanos que recibieron atazanavir. En un estudio controlado con placebo (AI424-076), el cambio máximo medio (± DE) en el intervalo PR desde el valor previo a la dosis fue de 24 (± 15) minutos después de la administración oral de 400 mg de atazanavir (n = 65) en comparación con 13 (± 11) milisegundos después de la dosificación con placebo (n = 67). Las prolongaciones del intervalo PR en este estudio fueron asintomáticas. Existe información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica en humanos entre atazanavir y otros fármacos que prolongan el intervalo PR del ECG (ver Sección 4.4).

Los efectos electrocardiográficos de atazanavir se determinaron en un estudio de farmacología clínica de 72 sujetos sanos. Se compararon dosis orales de 400 mg (dosis máxima recomendada) y 800 mg (dos veces la dosis máxima recomendada) con placebo; no hubo efecto dependiente de la concentración de atazanavir sobre el intervalo QTc (usando la corrección de Fridericia). En 1.793 pacientes infectados por el VIH que recibieron regímenes antirretrovirales, la prolongación

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

del intervalo QTc fue comparable en los regímenes de atazanavir y el fármaco comparador. Ningún sujeto sano tratado con atazanavir o paciente infectado por el VIH en los ensayos clínicos tuvo un intervalo QTc > 500 milisegundos (ver Sección 4.4).

Ritonavir: el intervalo QTcF se evaluó en un estudio cruzado aleatorizado, controlado con placebo y activo (*moxifloxacino* 400 mg una vez al día) en 45 adultos sanos, con 10 mediciones durante 12 horas el día 3. El tiempo medio máximo (límite de confianza superior del 95%) de diferencia comparada en QTcF con respecto al placebo después de la corrección inicial fue de 5,5 (7,6) milisegundos (mseg) para 400 mg de ritonavir dos veces al día. Ritonavir 400 mg dos veces al día dio como resultado una exposición de ritonavir en el día 3 que fue aproximadamente 1,5 veces mayor que la observada con la dosis de ritonavir 600 mg dos veces al día en estado de equilibrio.

También se observó una prolongación del intervalo PR en sujetos que recibieron ritonavir en el mismo estudio el día 3. La diferencia media máxima (intervalo de confianza del 95%) con respecto al placebo en el intervalo PR después de la corrección inicial fue de 22 (25) mseg para 400 mg de ritonavir dos veces al día (ver Sección 4.4).

Uso pediátrico

Los comprimidos de atazanavir y ritonavir, 300 mg/100 mg, solo deben administrarse a pacientes pediátricos de al menos 6 años y que pesen 35 kg.

Ritonavir: En pacientes infectados por VIH de más de 1 mes a 21 años, la actividad antiviral y el perfil de eventos adversos observados durante los ensayos clínicos y a través de la experiencia posterior a la comercialización fueron similares a los de los pacientes adultos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de atazanavir y ritonavir no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Sobre la base de una comparación de valores farmacocinéticos medios de una dosis única para la C_{max} y el AUC, no se recomienda un ajuste de la dosis en función de la edad. En general, se debe tener la precaución adecuada en la administración y monitorización de los comprimidos de atazanavir y ritonavir 300 mg/100 mg en pacientes de edad avanzada, lo que refleja la mayor frecuencia de insuficiencia hepática, función renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Género/edad

Se realizó un estudio farmacocinético de atazanavir, componente de los comprimidos de atazanavir/ritonavir, en sujetos sanos jóvenes (n = 29; 18-40 años) y ancianos (n = 30; ≥ 65 años). No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas debido a la edad o el sexo.

Insuficiencia renal

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No se recomienda el uso de comprimidos de atazanavir y ritonavir 300 mg/100 mg en pacientes con experiencia en el tratamiento del VIH con enfermedad renal en etapa terminal manejada con hemodiálisis (ver Sección 4.2).

Función hepática alterada

No se recomienda atazanavir/ritonavir en pacientes con algún grado de insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo

Estudio AI424-138. Estudio de 96 semanas que compara la eficacia antiviral y la seguridad de atazanavir/ritonavir con *lopinavir*/ritonavir, cada uno en combinación con *tenofovir DF*-*emtricitabina* en dosis fija en pacientes infectados por VIH-1 sin tratamiento previo. El estudio AI424-138 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de 96 semanas que comparó atazanavir (300 mg una vez diariamente) con ritonavir (100 mg una vez al día) a *lopinavir* con ritonavir (400/100 mg dos veces al día), cada uno en combinación con dosis fija de *tenofovir DF* con *emtricitabina* (300/200 mg una vez al día), en 878 pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo. Los pacientes tenían una edad media de 36 años (rango: 19-72), 49% eran caucásicos, 18% negros, 9% asiáticos, 23% hispanos/mestizos/de raza mixta; 68% eran hombres. La mediana del recuento basal de CD4+ fue de 204 células por mm³ (rango: 2 a 810 células/mm³) y el nivel basal medio de ARN del VIH-1 en plasma fue de 4,94 log₁₀ copias/mL (rango: 2,60 a 5,88 log₁₀ copias/mL). La respuesta al tratamiento y los resultados hasta la semana 96 se muestran en Tabla 12.

Tabla 12: Resultados del tratamiento hasta la semana 96 en adultos sin tratamiento previo (estudio AI424-138)

Resultado	Atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg (1 vez/día) con <i>tenofovir/emtricitabina</i> (una vez/día) ^a (n = 441)	Lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg (1 vez/día) con <i>tenofovir/emtricitabina</i> (una vez/día) ^a (n = 437)
	96 semanas	96 semanas
Respondedor ^{b, c, d}	75%	68%
Fallo virológico ^e	17%	19%
Rebote	8%	10%
Nunca suprimido hasta la semana 96	9%	9%
Muerte	1%	1%
Suspendido debido a un evento adverso	3%	5%

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Suspendido por otras razones ^f	4%	7%
---	----	----

- ^a Como combinación de dosis fija: 300 mg de *tenofovir DF*, 200 mg de *emtricitabina* una vez al día.
- ^b Los pacientes alcanzaron un ARN del VIH < 50 copias/mL en la semana 96.
- ^c Análisis ITT preespecificado en la semana 48 utilizando una cohorte aleatorizada: ATV/RTV 78% y LPV/RTV 76% (estimación de la diferencia: 1,7% [CI 95%: -3,8%, 7,1%]).
- ^d Análisis ITT preespecificado en la semana 96 utilizando una cohorte aleatorizada: ATV/RTV 74% y LPV/RTV 68% (estimación de la diferencia: 6,1% [CI 95%: 0,3%, 12,0%]).
- ^e Incluye el rebote viral y la imposibilidad de lograr un ARN del VIH confirmado < 50 copias/mL hasta la semana 96.
- ^f Incluye pérdidas durante el seguimiento, retiro del paciente, incumplimiento, violación del protocolo y otras razones.

A lo largo de 96 semanas de terapia, la proporción de respondedores entre los pacientes con cargas virales elevadas (es decir, ARN del VIH basal ≥ 100.000 copias por mL) fue comparable para los grupos atazanavir/ritonavir (165 de 223 pacientes, 74%) y *lopinavir*/ritonavir (148 de 222 pacientes, 67%). A las 96 semanas, el aumento medio desde el valor inicial en el recuento de CD4+ fue de 261 células por mm³ para el grupo de atazanavir/ritonavir y 273 células por mm³ para el grupo de *lopinavir*/ritonavir.

Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo

Estudio AI424-045. Atazanavir una vez al día + ritonavir una vez al día en comparación con atazanavir una vez al día + *saquinavir* (cápsulas de gelatina blanda) una vez al día, y en comparación con *lopinavir* + ritonavir dos veces al día, cada uno en combinación con *tenofovir DF* + un INTI. El estudio AI424-045 fue un ensayo multicéntrico aleatorizado que comparó atazanavir (300 mg una vez al día) + ritonavir (100 mg una vez al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) + *saquinavir* (1.200 mg una vez al día) en cápsulas de gelatina blanda y con *lopinavir* + ritonavir (400/100 mg dos veces al día), cada uno en combinación con *tenofovir DF* y un INTI, en 347 (de 358 aleatorizados) pacientes que experimentaron fallas virológicas en los regímenes TARGA que contenían PI, INNTI e INTI.

El tiempo medio de exposición previa a los antirretrovirales fue de 139 semanas para los PIs, 85 semanas para los NNRTI y 283 semanas para los NRTI. La edad media fue de 41 años (rango: 24 a 74); 60% eran caucásicos; 78% eran hombres. El recuento basal medio de CD4+ fue 338 células/mm³ (rango: 14 a 1.543 células/mm³) y el nivel basal medio de ARN del VIH-1 en plasma fue 4,4 log₁₀ copias/mL (rango: 2,6 a 5,88 log₁₀ copias/mL).

Los resultados del tratamiento hasta la semana 48 para los grupos de tratamiento de atazanavir/ritonavir y *lopinavir*/ritonavir se presentan en la Tabla 13. Atazanavir/ritonavir y *lopinavir*/ritonavir fueron similares para la medida de resultado de eficacia primaria de la diferencia promediada en el tiempo en el cambio desde el inicio en el nivel de ARN del VIH. El estudio AI424-045 no fue lo suficientemente grande como para llegar a una conclusión definitiva de que atazanavir/ritonavir y *lopinavir*/ritonavir son equivalentes en la medida de resultado de eficacia secundaria de proporciones por debajo del límite inferior del ARN del VIH de cuantificación.

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 13: Resultados del tratamiento hasta la semana 48 en el estudio AI424-045 (pacientes con experiencia previa con antirretrovirales)

Resultado	Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1/día + <i>tenofovir</i> + 1 NRTI	Atazanavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2/día + <i>tenofovir</i> + 1 NRTI	Diferencia ^a (atazanavir/lopinavir/ ritonavir)
	(n=119)	(n=118)	(CI)
RNA de HIV < 400 copias/mL ^b	55%	57%	- 2,2% (- 14,8%, 10,5%)
RNA de HIV < 50 copias/mL ^b	38%	45%	- 7,1% (- 19,6%, 5,4%)

^a Diferencia promediada en el tiempo hasta la semana 48 para el ARN del VIH; diferencia en la semana 48 en los porcentajes de ARN del VIH y los cambios medios de CD4+, atazanavir/ritonavir frente a *lopinavir*/ritonavir; CI 97,5% para el cambio en el ARN del VIH; CI 95% en caso contrario.

^b Ensayo *Roche AmpliCor® HIV-1 Monitor™*, versión de prueba 1.5.

^c Medida de resultado de eficacia primaria definida por el protocolo.

^d Basado en pacientes con mediciones del recuento de células CD4 + basales y en la semana 48 (atazanavir/ritonavir, n = 85; *lopinavir*/ritonavir, n = 93).

^e Los pacientes lograron y mantuvieron un ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/mL (< 50 copias/ mL) hasta la semana 48.

Ningún paciente del grupo de tratamiento con atazanavir/ritonavir y tres pacientes del grupo de tratamiento con *lopinavir*/ritonavir experimentaron un evento de categoría C de los CDC de nueva aparición durante el estudio.

Pacientes pediátricos

La evaluación farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la respuesta virológica de atazanavir se basó en los datos del PACTG 1020 ^a, estudio clínico multicéntrico, abierto, que incluyó a pacientes de 6 a 21 años. En este estudio, 105 pacientes (43 sin tratamiento previo con antirretrovirales y 62 con experiencia) recibieron atazanavir una vez al día, con o sin ritonavir, en combinación con dos NRTI.

Se evaluaron 105 pacientes (de 6 a menos de 18 años) tratados con la formulación en cápsula de atazanavir, con o sin ritonavir. Usando un análisis ITT, las proporciones generales de pacientes sin tratamiento antirretroviral y pacientes con ARN del VIH < 400 copias/mL en la semana 96 fueron 51% (22/43) y 34% (21/62), respectivamente. Las proporciones generales de pacientes sin tratamiento antirretroviral y pacientes con ARN del VIH < 50 copias/mL en la semana 96 fueron 47% (20/43) y 24% (15/62), respectivamente. El aumento medio del valor inicial en el recuento absoluto de CD4 a las 96 semanas de tratamiento fue 335 células/mm³ en pacientes no tratados con antirretrovirales y 220 células/mm³ en pacientes tratados previamente con antirretrovirales.

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética en adultos

Comprimidos de atazanavir y ritonavir: La exposición a atazanavir después de la administración de comprimidos combinados de atazanavir y ritonavir (300 mg/100 mg) fue comparable a la exposición después de la administración de cápsulas de Reyataz® (atazanavir) y comprimidos de Norvir® (ritonavir), cuando se administró a voluntarios sanos en condiciones de ayuno y alimentados.

Atazanavir: La farmacocinética de atazanavir se evaluó en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH después de la administración de atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día (ver Tabla 14).

Tabla 14: Farmacocinética en estado estable de atazanavir en sujetos sanos o pacientes infectados por el VIH en estado de post alimentación

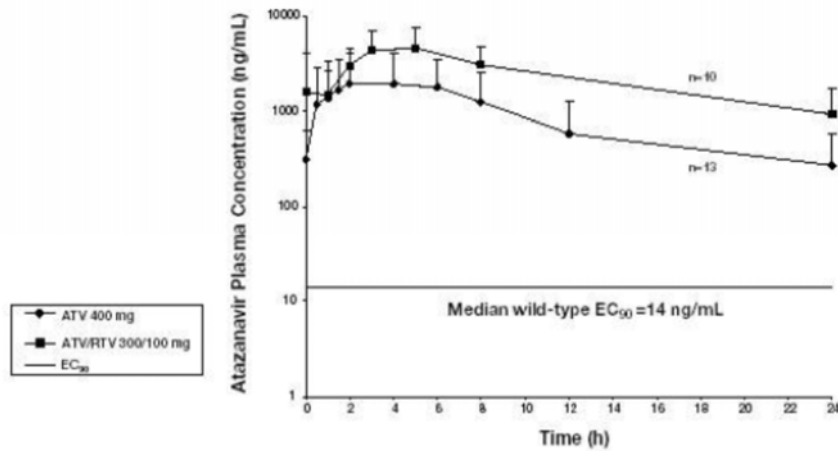
Parámetro	Atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg 1 vez al día	
	Sujetos sanos (n=28)	Infectados con HIV (n=10)
<i>C_{max}</i> (ng/mL)		
Media geométrica (CV%)	6.129 (31)	4.422 (58)
Media (SD)	6.450 (2.031)	5.233 (3033)
<i>T_{max}</i> (h)		
Mediana	2,7	3,0
AUC (ng • h/mL)		
Media geométrica (CV%)	57.039 (37)	46.073 (66)
Media (SD)	61.435 (22.911)	53.761 (35.294)
<i>T_{media}</i> (h)		
Media (SD)	18,1 (6,2) ^a	8,6 (2,3)
<i>C_{min}</i> (ng/mL)		
Media geométrica (CV%)	1.227 (53)	636 (97)
Media (SD)	1.441 (757)	862 (838)

^a n=26

La Figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas medias de atazanavir en estado estacionario después de 400 mg de atazanavir una vez al día (dos cápsulas de 200 mg) con una comida ligera y después de 300 mg de atazanavir (dos cápsulas de 150 mg) con 100 mg de ritonavir una vez al día con una comida ligera en pacientes adultos infectados por el VIH.

Figura 1: Concentraciones plasmáticas medias (DE) en estado estable de atazanavir 400 mg (n = 13) y ritonavir 300 mg (n = 10) en pacientes adultos infectados por el VIH

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS



Absorción

El atazanavir se absorbe rápidamente con un T_{max} de aproximadamente 2,5 horas. Atazanavir demuestra una farmacocinética no lineal con aumentos mayores que los proporcionales a la dosis en los valores de AUC y C_{max} en el rango de dosis de 200 a 800 mg una vez al día. El estado estacionario es logrado entre los días 4 y 8, con una acumulación de aproximadamente 2,3 veces.

Efecto de la comida

Atazanavir: La administración de atazanavir con alimentos aumenta la biodisponibilidad y reduce la variabilidad farmacocinética.

La coadministración de una dosis única de 300 mg de atazanavir y una dosis de 100 mg de ritonavir con una comida ligera (336 kcal, 5,1 g de grasa, 9,3 g de proteína) resultó en un aumento del 33% en el AUC y un aumento del 40% en la C_{max} y la concentración de atazanavir de 24 horas, en relación con el estado de ayuno. La coadministración con una comida rica en grasas (951 kcal, 54,7 g de grasa, 35,9 g de proteína) no afectó el AUC de atazanavir en relación con las condiciones de ayuno y la C_{max} estuvo dentro del 11% de los valores en ayunas. La concentración de 24 horas después de una comida rica en grasas se incrementó en aproximadamente 33% debido a la absorción retardada; la mediana de T_{max} aumentó de 2,0 a 5,0 horas. La coadministración de atazanavir con ritonavir con una comida ligera o rica en grasas disminuyó el coeficiente de variación de AUC y C_{max} en aproximadamente 25%, en comparación con el estado de ayuno.

Distribución

Atazanavir se une en 86% a las proteínas del suero humano y la unión a proteínas es independiente de la concentración. Se une tanto a la glicoproteína ácida alfa-1 (AAG) como a la albúmina en un grado similar (89% y 86%, respectivamente).

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Metabolismo

El atazanavir se metaboliza ampliamente en humanos. Las principales vías de biotransformación consistieron en monooxigenación y dioxigenación. Otras vías de biotransformación menores para atazanavir o sus metabolitos consistieron en glucuronidación, N-desalquilación, hidrólisis y oxigenación con deshidrogenación. Se han caracterizado dos metabolitos menores de atazanavir en plasma. Ningún metabolito ha demostrado *in vitro* actividad antiviral. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos sugirieron que atazanavir es metabolizado por CYP3A.

Eliminación

Después de una dosis única de 400 mg de ¹⁴C-atazanavir, 79% y 13% de la radiactividad total se recuperó en las heces y la orina, respectivamente. El fármaco inalterado representó aproximadamente 20% y 7% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente.

La semivida de eliminación media de atazanavir en voluntarios sanos (n = 214) y en pacientes adultos infectados por el VIH (n = 13) fue de aproximadamente 7 horas en estado estacionario tras una dosis de 400 mg al día con una comida ligera.

En un estudio de cinco sujetos que recibieron una dosis de 600 mg de solución oral de ¹⁴C-ritonavir, 11,3% ± 2,8% de la dosis se excretó en la orina, y 3,5% ± 1,8% de la dosis se excretó como fármaco original inalterado. En ese estudio, 86,4% ± 2,9% de la dosis se excretó en las heces y 33,8% ± 10,8% se excretó como fármaco original inalterado. Tras la administración de dosis múltiples, la acumulación de ritonavir es menor que la predicha a partir de una dosis única posiblemente debido a un aumento del aclaramiento relacionado con el tiempo y la dosis.

Efectos sobre el electrocardiograma

Ritonavir: El intervalo QTcF se evaluó en un estudio cruzado aleatorizado, controlado con placebo y activo (*moxifloxacino* 400 mg una vez al día) en 45 adultos sanos, con 10 mediciones durante 12 horas el día 3. El tiempo medio máximo (límite de confianza superior del 95%) de la diferencia comparada en QTcF con respecto al placebo después de la corrección inicial fue de 5,5 (7,6) milisegundos (mseg) para 400 mg de ritonavir dos veces al día. Ritonavir 400 mg dos veces al día dio como resultado una exposición de ritonavir en el día 3 que fue aproximadamente 1,5 veces mayor que la observada con la dosis de ritonavir 600 mg dos veces al día en estado de equilibrio.

También se observó una prolongación del intervalo PR en sujetos que recibieron ritonavir en el mismo estudio el día 3. La diferencia media máxima (CI 95%) con respecto al placebo en el intervalo PR después de la corrección inicial fue de 22 (25) mseg para 400 mg de ritonavir dos veces al día (ver Sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pediatría

Los comprimidos de atazanavir y ritonavir no deben administrarse a pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 menores de 6 años y que pesen menos de 35 kg.

REF. RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Embarazo

Atazanavir y ritonavir: Los datos farmacocinéticos de mujeres embarazadas infectadas por el VIH que recibieron cápsulas de atazanavir con ritonavir se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15: Farmacocinética en estado estacionario de atazanavir con ritonavir en mujeres embarazadas infectadas por el VIH en estado de post alimentación

Parámetros farmacocinéticos	Atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg		
	2do. trimestre (n=5) ^a	3er. trimestre (n=20)	Posparto ^b (n=34)
C_{max} ng/mL	3.078,85	3.291,46	5.721,21
AUC ng • h/mL	(50)	(48)	(31)
Media geométrica (CV%)	27.657,1	34.251,5	61.990,4
C_{min} ng/mL ^c	538,70	668,48	1.462,59
Media geométrica (CV%)	(46)	(50)	(45)

^a Los datos disponibles durante el segundo trimestre son limitados.

^b Se encontró que las concentraciones máximas de atazanavir y el AUC eran aproximadamente 28% a un 43% más altas durante el período posparto (4-12 semanas) que los observados históricamente en pacientes no embarazadas infectadas por el VIH.

Las concentraciones mínimas plasmáticas de atazanavir fueron aproximadamente 2,2 veces más altas durante el período posparto que las observadas históricamente en pacientes no embarazadas infectadas por el VIH.

^c C_{min} es la concentración 24 horas después de la dosis.

Insuficiencia renal

En sujetos sanos, la eliminación renal de atazanavir inalterado fue aproximadamente 7% de la dosis administrada. Atazanavir se ha estudiado en sujetos adultos con insuficiencia renal severa (n = 20), incluidos aquellos en hemodiálisis, a dosis múltiples de 400 mg una vez diaria. La C_{max} media de atazanavir fue 9% más baja, el AUC fue 19% más alto y la C_{min} fue 96% más alta en sujetos con insuficiencia renal severa que no se sometieron a hemodiálisis (n = 10), que en sujetos de edad, peso y sexo con función renal normal. En una sesión de diálisis de 4 horas se eliminó 2,1% de la dosis administrada. Cuando se administró atazanavir antes o después de la hemodiálisis (n = 10), las medias geométricas de C_{max} , AUC y C_{min} fueron aproximadamente entre 25% y 43% más bajas, en comparación con las de los sujetos con función renal normal. Se desconoce el mecanismo de esta disminución. No se recomienda el uso de atazanavir en pacientes previamente tratados por VIH con enfermedad renal en etapa terminal tratada con hemodiálisis (ver Sección 4.2).

Deterioro hepático

No se ha estudiado la farmacocinética de atazanavir en combinación con ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática; en consecuencia, no se recomienda administrar atazanavir con ritonavir en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática (ver Sección 4.2).

Datos de interacción farmacológica

Atazanavir. Es un inhibidor de CYP3A dependiente del metabolismo, con una K_{inact} de 0,05 a 0,06 min^{-1} y un valor de constante de inhibición K_i de 0,84 a 1,0 μM . Atazanavir es también un

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

inhibidor directo de UGT1A1 ($K_i = 1,9 \mu\text{M}$) y CYP2C8 ($K_i = 2,1 \mu\text{M}$). Se ha demostrado *in vivo* que atazanavir no induce su propio metabolismo ni aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por CYP3A. En un estudio de dosis múltiples, atazanavir disminuyó la proporción urinaria de *cortisol* 6 β -OH endógeno a *cortisol* frente al valor inicial, lo que indica que no se indujo la producción de CYP3A.

No se esperan interacciones clínicamente significativas entre atazanavir y sustratos de CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 o CYP2E1. No se esperan interacciones clínicamente significativas entre atazanavir cuando se administra con ritonavir y sustratos de CYP2C8. Consultar los datos de prescripción completos de ritonavir para obtener información sobre otras posibles interacciones medicamentosas del medicamento.

Tabla 16: Interacciones farmacológicas; parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados ^a

Fármaco coadministrado		Atazanavir	Relación (CI 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin atazanavir. Sin efecto = 1,00		
Nombre	Dosis/hora	Dosis/hora	C _{max}	AUC	C _{min}
<i>Atenolol</i>	50 mg QD; d 7-23 y 9-23 (n=19)	400 mg QD; d 1-11 (n=19)	1,00 (0,89 – 1,12)	0,93 (0,85 – 1,01)	0,74 (0,65 – 0,86)
<i>Boceprevir</i>	800 mg TID d 1-6 y 25-31	300 mg QD/ ritonavir 100 mg QD; d 10-31	atazanavir 0,75 (0,64-0,88)	atazanavir 0,65 (0,55-0,78)	atazanavir 0,51 (0,44-0,61)
			ritonavir 0,73 (0,64-0,83)	ritonavir 0,64 (0,58-0,72)	ritonavir 0,55 (0,45-0,67)
<i>Clarithromicina</i>	500 mg BID; D 7-10 y 18-21 (n=29)	400 mg QD; D 1-10 (n=29)	1,06 (0,93-1,20)	1,28 (1,16-1,43)	1,91 (1,66-2,21)

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Continuación

Fármaco coadministrado		Atazanavir	Relación (CI 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin atazanavir. Sin efecto = 1,00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
<i>Didanosina</i> (ddi) (comprimidos tamponados) + <i>estavudina</i> (d4T) ^b	ddI: 200 mg SD; d4T: 40 mg SD; (n=31)	400 mg SD con ddI y d4T (n=31)	0,11 (0,06-0,18)	0,13 (0,08-0,21)	0,16 (0,10-0,27)
	ddI: 200 mg SD; d4T: 40 mg SD; (n=32)	400 mg SD 1 hora después de ddI + d4T (n=32)	1,12 (0,67-1,18)	1,03 (0,64-1,67)	1,03 (0,61-1,73)
<i>Efavirenz</i>	600 mg QD; d 7-20 (n=27)	400 mg QD; d 1-20 (n=27)	0,41 (0,33-0,51)	0,26 (0,22-0,32)	0,07 (0,05-0,10)
	600 mg QD; d 7-20 (n=13)	400 mg QD, d1-6 (n = 23); luego 300 mg/ritonavir 100 mg QD, 2 h antes de efavirenz, d 7-20 (n = 13)	1,14 (0,83-1,58)	1,39 (1,02-1,88)	1,48 (1,24-1,76)
<i>Efavirenz</i>	600 mg QD; d 11-24 (pm) (n=14)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-10 (pm) (n=22). Luego 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 11-24 (pm) simultáneo con efavirenz (n=14)	1,17 (1,08-1,27)	1,00 (0,91-1,10)	0,58 (0,49-0,69)
<i>Famotidina</i>	40 mg BID; d 7-12 (n=15)	400 mg QD; d 1-6 (n=45) y d 7-12 (administración simultánea) (n=15)	0,53 (0,34-0,82)	0,59 (0,40-0,87)	0,58 (0,37-0,89)
	40 mg BID; d 7-12 (n=14)	400 mg QD (pm), d 1-6 (n=14), d 7-12 (10 h después, 2 h antes de <i>famotidina</i>) (n=14)	1,08 (0,82-1,41)	0,95 (0,74-1,21)	0,79 (0,60-1,04)
	40 mg BID; d 11-20 (n=14) ^c	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-10 (n=46), d 11-20 (administración simultánea) (n=14)	0,86 (0,79-0,94)	0,82 (0,75-0,89)	0,72 (0,64-0,81)

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Continuación

Fármaco coadministrado		Atazanavir	Relación (CI 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin atazanavir. Sin efecto = 1,00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Nombre	Dosis/hora	Dosis/hora			
<i>Famotidina</i> (continuación)	20 mg BID, d 11-17 (n=18)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD/ <i>tenofovir</i> DF 300 mg QD, d 1-10 (am) (n=39), d 11-17 (am) (administración simultánea con <i>famotidina</i> am) (n=18) ^{d, e}	0,91 (0,84-0,99)	0,90 (0,82-0,98)	0,81 (0,69-0,94)
	40 mg QD (pm), d 18-24 (n=20)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD/ <i>tenofovir</i> DF 300 mg QD, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (12 h después de <i>famotidina</i> pm) (n=20) ^e	0,89 (0,81-0,97)	0,88 (0,80-0,96)	0,77 (0,63-0,93)
	40 mg BID, d 18-24 (n=18)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD/ <i>tenofovir</i> DF 300 mg QD, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (10 horas después de <i>famotidina</i> pm y 2 h antes de <i>famotidina</i> am) (n=18) ^e	0,74 (0,66-0,84)	0,79 (0,70-0,88)	0,72 (0,63-0,83)
	40 mg BID, día 11-20 (n=15)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-10 (am) (n=46), luego 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 11-20 (am) (n=15)	1,02 (0,87-1,18)	1,03 (0,86-1,22)	0,86 (0,68-1,08)

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Continuación

Fármaco coadministrado		Atazanavir	Relación (CI 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin atazanavir. Sin efecto = 1,00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Nombre	Dosis/hora	Dosis/hora			
<i>Grazoprevir/ elbasvir</i>	<i>grazoprevir</i> 200 mg QD, d 1-35 (n=11)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-35 (n=11)	1,12 (1,01-1,24)	1,04 (0,95-1,13)	0,98 (0,85-1,13)
	<i>elbasvir</i> 50 mg QD d 1-35 (n=8)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-35 (n=8)	1,02 (0,96-1,08)	1,07 (0,98-1,17)	1,15 (1,02-1,29)
<i>Ketoconazol</i>	200 mg QD, d 7-13 (n=14)	400 mg QD, d 1-13 (n=14)	1,02 (0,96-1,08)	1,07 (0,98-1,17)	1,15 (1,02-1,29)
<i>Nevirapina</i> ^{f,g}	200 mg BID, d 1-23 (n=23)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 4-13;	0,72 (0,60-0,86)	0,58 (0,48-0,71)	0,28 (0,20-0,40)
		luego 400 mg QD/ritonavir 100 mg, d 14-23 (n=23) ^b	1,02 (0,85-1,24)	0,81 (0,65-1,02)	0,41 (0,27-0,60)
<i>Omeprazol</i>	40 mg QD, d 7-12 (n=16) ⁱ	400 mg QD, d 1-6 (n=48), d 7-12 (n=16)	0,04 (0,04-0,05)	0,06 (0,05-0,07)	0,05 (0,03-0,07)
	40 mg QD, d 11-20 (n=15) ⁱ	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-20 (n=15)	0,28 (0,24-0,32)	0,24 (0,21-0,27)	0,22 (0,19-0,26)
	20 mg QD, d 17-23 (am) (n=13)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 7-16 (pm) (n=27), d 17-23 (pm) (n=13) ^{j,k}	0,61 (0,46-0,81)	0,58 (0,44-0,75)	0,54 (0,41-0,71)
	20 mg QD, d 17-23 (am) (n=14)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 7-16 (am) (n=27), luego 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 17-23 (am) (n=14) ^{l,m}	0,69 (0,58-0,83)	0,70 (0,57-0,86)	0,69 (0,54-0,88)
<i>Pitavastatina</i>	4 mg QD por 5 días	300 mg QD por 5 días	1,13 (0,96-1,32)	1,06 (0,90-1,26)	N/A
<i>Rifabutina</i>	150 mg QD, d 15-28 (n=7)	400 mg QD, d 1-28 (n=7)	1,34 (1,14-1,59)	1,15 (0,98-1,34)	1,13 (0,68-1,87)

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Continuación

Fármaco coadministrado		Atazanavir	Relación (CI 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin atazanavir. Sin efecto = 1,00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
<i>Rifampicina</i>	150 mg QD, d 15-28 (n=7)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 7-16 (n=48), d 17-26 (n=16)	0,47 (0,41-0,53)	0,28 (0,25-0,32)	0,02 (0,02-0,03)
Ritonavir ⁿ	100 mg QD, d 11-20 (n=28)	300 mg QD, d 1-20 (n=28)	1,86 (1,69-2,05)	3,38 (3,13-3,63)	11,89 (10,23-13,82)
<i>Tenofovir</i> ^o	300 mg QD, d 9-16 (n=34)	400 mg QD, d 2-16 (n=34)	0,79 (0,73-0,86)	0,75 (0,70-0,81)	0,60 (0,52-0,68)
	300 mg QD, d 15-42 (n=10)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 1-42 (n=10)	0,72 ^p (0,50-1,05)	0,75 ^p (0,58-0,97)	0,77 ^p (0,54-1,10)
<i>Voriconazol</i> (sujetos con al menos un alelo funcional CYP2C19)	200 mg BID, d 2-3, 22-30; 400 mg BID, d 1-21 (n=20)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n=20)	0,87 (0,80-0,96)	0,88 (0,82-0,95)	0,80 (0,72-0,90)
<i>Voriconazol</i> (sujetos sin alelo funcional CYP2C19)	50 mg BID, d 2-3, 22-30; 100 mg BID, d 1-21 (n=8)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n=8)	0,81 (0,66-1,00)	0,80 (0,65-0,97)	0,69 (0,54-0,87)

^a Los datos proporcionados están en condiciones de alimentación a menos que se indique lo contrario.

^b Todos los fármacos se administraron en ayunas.

^c Atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg una vez al día coadministrado con *famotidina* 40 mg dos veces al día dio como resultado una C_{max} media geométrica de atazanavir que fue similar y valores de AUC y C_{min} que fueron 1,79 y 4,46 veces más altos en comparación con atazanavir 400 mg una vez al día solo.

^d Se observaron resultados similares cuando se administró *famotidina* 20 mg BID 2 horas después y 10 horas antes de atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg más *tenofovir DF* 300 mg.

^e Se administró atazanavir/ritonavir/*tenofovir DF* después de una comida ligera.

^f El estudio se realizó en individuos infectados por el VIH.

^g En comparación con los datos históricos de atazanavir 400 mg sin *nevirapina* (n = 13), el cociente de las medias geométricas (CI 90%) para C_{max}, AUC y C_{min} fueron 1,42 (0,98-2,05), 1,64 (1,11-2,42) y 1,25 (0,66-2,36), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 300/100 mg; y 2,02 (1,42-2,87), 2,28 (1,54-3,38) y 1,80 (0,94-3,45), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 400/100 mg.

^h Diseño de grupos paralelos; n = 23 para atazanavir/ritonavir más *nevirapina*, n = 22 para atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg sin *nevirapina*. Los sujetos fueron tratados con *nevirapina* antes del ingreso al estudio.

ⁱ Se administró *omeprazol* 40 mg con el estómago vacío 2 horas antes que atazanavir.

^j Se administró *omeprazol* 20 mg 30 minutos antes de una comida ligera por la mañana y atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg por la noche después de una comida ligera, separados por 12 horas del *omeprazol*.

^k 300 mg de atazanavir más 100 mg de ritonavir una vez al día separados por 12 horas de 20 mg diarios de *omeprazol* dieron como resultado aumentos en la media geométrica de atazanavir AUC (10%) y C_{min} (2,4 veces),

REF.RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

con una disminución de la C_{max} (29%) en relación con atazanavir 400 mg una vez al día en ausencia de *omeprazol* (días de estudio 1-6).

- ^l Se administró *omeprazol* 20 mg 30 minutos antes de una comida ligera por la mañana y atazanavir 400 mg más ritonavir 100 mg una vez al día después de una comida ligera, 1 hora después del *omeprazol*. Los efectos sobre las concentraciones de atazanavir fueron similares cuando se separó atazanavir 400 mg más ritonavir 100 mg de *omeprazol* 20 mg por 12 horas.
- ^m 400 mg de atazanavir más 100 mg de ritonavir una vez al día administrados con 20 mg de *omeprazol* una vez al día dio lugar a aumentos en la media geométrica del AUC de atazanavir (32%) y C_{min} (3,3 veces), con una disminución de la C_{max} (26%) en relación con atazanavir 400 mg una vez al día en ausencia de *omeprazol* (días de estudio 1-6).
- ⁿ En comparación con los datos históricos de atazanavir 400 mg QD, la administración de atazanavir/ ritonavir 300/100 mg QD aumentó los valores medios geométricos de atazanavir de C_{max} , AUC y C_{min} en 18%, 103% y 671%, respectivamente.
- ^o Tener en cuenta que se observaron resultados similares en estudios en los que la administración de *tenofovir DF* y atazanavir se separó por 12 horas.
- ^p Relación entre atazanavir más ritonavir más *tenofovir DF* y atazanavir más ritonavir. Atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg da como resultado una mayor exposición a atazanavir que atazanavir 400 mg (ver nota o). Los valores medios geométricos de los parámetros farmacocinéticos de atazanavir cuando se coadministró con ritonavir y *tenofovir DF* fueron: C_{max} = 3.190 ng/mL, AUC = 34.459 ng • h/mL y C_{min} = 491 ng/mL. El estudio se realizó en personas infectadas por el VIH.

NA = No disponible.

Tabla 17: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de atazanavir ^a

Fármaco coadministrado		Atazanavir	Relación (CI 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin atazanavir. Sin efecto = 1,00		
Nombre	Dosis/hora	Dosis/hora	C_{max}	AUC	C_{min}
<i>Acetaminofeno</i>	1 g BID, d 1-20 (n=10)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 11-20 (n=10)	0,87 (0,77-0,99)	0,97 (0,91-1,03)	1,26 (1,08-1,46)
Atenolol	50 mg QD, d 7-11 (n=19) y d 19-23	400 mg QD, d 1-11 (n=19)	1,34 (1,26-1,42)	1,25 (1,16-1,34)	1,02 (0,88-1,19)
<i>Boceprevir</i>	800 mg TID, d 1-6, 25-31	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 10-31	0,93 (0,80-1,08)	0,95 (0,87-1,05)	0,82 (0,68-0,98)
<i>Claritromicina</i> (CLR)	500 mg BID, d 7-10 (n=21) y 18-21	400 mg QD, d 1-10 (n=21)	01,50 (1,32-1,71) OH-CLR: 0,28 (0,24-0,33)	1,94 (1,75-2,16) OH-CLR: 0,30 (0,26-0,34)	2,60 (2,35-2,88) OH-CLR: 0,38 (0,34-0,42)

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Continuación

Fármaco coadministrado		Atazanavir	Relación (CI 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin atazanavir. Sin efecto = 1,00		
Nombre	Dosis/hora	Dosis/hora	C _{max}	AUC	C _{min}
<i>ddI</i> (cápsulas con capa entérica [EC])	400 mg d 1 (en ayunas), d 8 (c/alimento) (n=34)	400 mg QD, d 2-8 (n=34)	0,64 (0,55-0,74)	0,66 (0,60-0,74)	1,13 (0,912-1,41)
	400 mg d 1 (en ayunas), d 19 (c/alimento) (n=31)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 9-19 (n=31)	0,62 (0,52-0,74)	0,66 (0,59-0,73)	1,25 (0,92-1,69)
<i>Diltiazem</i>	180 mg QD, d 7-11 (n=28) y d 19-23	400 mg QD, d 1-11 (n=28)	1,98 (1,78-2,19) <i>desacetil-diltiazem:</i> 2,72 (2,44-3,03)	2,25 (2,09, 2,16) <i>desacetil-diltiazem:</i> 2,65 (2,45-2,87)	2,42 (2,14, 2,73) <i>desacetil-diltiazem:</i> 2,21 (2,02-2,42)
<i>Etinilestradiol</i> y <i>noretindrona</i> ^d	<i>Noretindrona</i> (0,5 mg + <i>etinilestradiol</i> 0,035 mg) QD, d 1-29 (n=19)	400 mg QD, d 16-29 (n=19)	<i>etinil-estradiol:</i> 1,15 (0,99-1,32) <i>noretindrona:</i> 1,67 (1,42-1,96)	<i>etinil-estradiol:</i> 1,48 (1,31-1,68) <i>noretindrona:</i> 2,10 (1,68-2,62)	<i>etinil-estradiol:</i> 1,91 (1,57-2,33) <i>noretindrona:</i> 3,62 (2,57-5,09)
<i>Etinilestradiol</i> y <i>norgestimato</i> ^d	<i>Norgestimato</i> (0,180 mg) + <i>etinilestradiol</i> (0,035 mg) QD, d 1-28 (n=18), luego <i>norgestimato</i> (0,180 mg) + <i>etinilestradiol</i> (0,025 mg) QD, d 29-42 ^e (n=14)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 29-42 (n=14)	<i>etinil-estradiol:</i> 0,84 (0,74-0,95) <i>17-desacetil-norgestimato:</i> ^f 1,68 (1,51-1,88)	<i>etinil-estradiol:</i> 0,81 (0,75-0,87) <i>17-desacetil-norgestimato:</i> ^f 1,85 (1,67-2,05)	<i>etinil-estradiol:</i> 0,63 (0,55-0,71) <i>17-desacetil-norgestimato:</i> ^f 2,02 (1,77-2,31)
<i>Glecaprevir/pibrentasvir</i>	300 mg <i>glecaprevir</i> (n=12)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, (n=12)	≥ 4,06 ^g (3,15-5,23)	≥ 6,53 ^g (5,24-8,14)	≥ 14,3 ^g (9,85-20,7)
	120 mg <i>pibrentasvir</i> (n=12)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, (n=12)	≥ 1,29 ^g (3,15-5,23)	≥ 1,64 ^g (1,48-1,82)	≥ 2,29 ^g (1,95-2,68)

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Continuación

Fármaco coadministrado		Atazanavir	Relación (CI 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin atazanavir. Sin efecto = 1,00		
Nombre	Dosis/hora	Dosis/hora	C _{max}	AUC	C _{min}
<i>Grazoprevir/elbasvir</i>	<i>Grazoprevir</i> 200 mg QD, d 1-35 (n=12)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-35 (n=12)	6,24 (4,42-8,81)	10,58 (7,78-14,39)	11,64 (7,96-17,02)
	<i>elbasvir</i> 50 mg QD, d 1-35 (n=10)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-35 (n=10)	4,15 (3,46-4,97)	4,76 (4,07-5,56)	6,45 (5,51-7,54)
<i>Metadona</i> (MTD)	Dosis de mantenimiento estable, d 1-15 (n=16)	400 mg QD, d 2-15 (n=16)	(R)-MTD ^h 0,91 (0,84-1,0) total: 0,85 (0,78-0,93)	(R)-MTD ^h 1,03 (0,95-1,10) total: 0,94 (0,87-1,02)	(R)-MTD ^h 1,11 (1,02-1,20) total: 1,02 (0,93-1,12)
<i>Nevirapina</i> ^{i,j}	200 mg BID, d 1-23 (n=23)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 4-13, luego	1,17 (1,09-1,25)	1,25 (1,17-1,34)	1,32 (1,22-1,43)
		400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 14-23 (n=23)	1,21 (1,11-1,32)	1,26 (1,17-1,36)	1,35 (1,25-1,47)
<i>Omeprazol</i> ^k	40 mg SD, d 7 y d 20 (n=16)	400 mg QD, d 1-12 (n=16)	1,24 (1,04-1,47)	1,45 (1,20-1,76)	NA
<i>Rifabutina</i>	300 mg QD, d 1-10, luego 150 mg QD, d 11-20 (n=3)	600 mg QD ^l d 11-20 (n=3)	1,18 (0,94-1,48) 25-O-desacetil <i>rifabutina</i> : 8,20 (5,90-11,40)	2,10 (1,57-2,79) 25-O-desacetil <i>rifabutina</i> : 22,01 (15,97-30,34)	3,43 (1,98-5,96) 25-O-desacetil <i>rifabutina</i> : 75,6 (30,1-190,0)
<i>Pitavastatina</i>	4 mg QD, por 5 días	300 mg QD, por 5 días	1,60 (1,39-1,85)	1,31 (1,23-1,39)	NA
<i>Rosiglitazona</i> ⁿ	4 mg SD, d 1, 7, 17 (n=14)	400 mg QD, d 2-7, luego 300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 8-17 (n=14)	1,08 (1,03-1,13) 0,97 (0,91-1,04)	1,35 (1,26-1,44) 0,83 (0,77-0,89)	NA NA
<i>Rosuvastatina</i>	10 mg SD	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, por 7 días	↑ 7 veces ^o	↑ 3 veces ^o	NA
<i>Saquinavir</i> ^p (cápsulas de gelatina blanda)	1.200 mg QD, d 1-13 (n=7)	400 mg QD, d 7-13 (n=7)	4,39 (3,24-5,95)	5,49 (4,04-7,47)	6,86 (5,29-8,91)

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Continuación

Fármaco coadministrado		Atazanavir	Relación (CI 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin atazanavir. Sin efecto = 1,00		
Nombre	Dosis/hora	Dosis/hora	C _{max}	AUC	C _{min}
<i>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</i>	400 mg <i>sofosbuvir</i> SD, (n=15)	300 mg/100 mg ritonavir SD, (n=15)	1,29 (1,09-1,52) <i>metabolito sofosbuvir</i> GS-331007 1,05 (0,99-1,12)	1,40 (1,25-1,57) <i>metabolito sofosbuvir</i> GS-331007 1,25 (1,16-1,36)	NA
	100 mg <i>velpatasvir</i> SD, (n=15)	300 mg/100 mg ritonavir SD, (n=15)	1,29 (1,07-1,56)	1,93 (1,58-2,36)	NA
	100 mg <i>voxilaprevir</i> SD, (n=15)	300 mg/100 mg ritonavir SD, (n=15)	4,42 (3,65-5,35)	4,31 (3,76-4,93)	NA
<i>Tenofovir</i> DF ^a	300 mg QD, 9-16 (n=33) y d 24-30 (n=33)	400 mg QD, d 2-16 (n=33)	1,14 (1,08-1,20)	1,24 (1,21-1,28)	1,22 (1,15-1,30)
	300 mg QD, d 1-7 (pm) (n=14) d 25-34 (pm) (n=12)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 25-34 (am) (n=12) ^r	1,34 (1,20-1,51)	1,37 (1,30-1,45)	1,29 (1,21-1,36)
<i>Voriconazol</i> (sujetos con al menos un alelo funcional CYP2C19)	200 mg BID, d 2-3, 22-30; 400 mg BID, d 1, 21 (n=20)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n=20)	0,90 (0,78-1,04)	0,67 (0,58-0,78)	0,61 (0,51-0,72)
<i>Voriconazol</i> (sujetos sin alelo funcional CYP2C19)	50 mg BID, d 2-3, 22-30; 100 mg BID, d 1, 21 (n=8)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n=8)	4,38 (3,55-5,39)	5,61 (4,51-6,99)	7,65 (5,71-10,2)
<i>Lamivudina + zidovudina</i>	150 mg <i>lamivudina</i> + 300 mg <i>zidovudine</i> BID, d 1-12 (n=19)	400 mg QD, d 7-12 (n=19)	<i>lamivudina</i> : 1,04 (0,92-1,16) <i>zidovudina</i> : 1,05 (0,88-1,24) <i>zidovudina glucurónido</i> : 0,95 (0,88-1,02)	<i>lamivudina</i> : 1,03 (0,98-1,08) <i>zidovudina</i> : 1,05 (0,96-1,14) <i>zidovudina glucurónido</i> : 1,00 (0,97-1,03)	<i>lamivudina</i> : 1,12 (1,04-1,21) <i>zidovudina</i> : 0,69 (0,57-0,84) <i>zidovudina glucurónido</i> : 0,82 (0,62-1,08)

^a Los datos proporcionados están en condiciones de alimentación a menos que se indique lo contrario.

^b Se administraron 400 mg *ddl* de EC y atazanavir junto con la comida los días 8 y 19.

REF. RF1680030/21 **REG. ISP F-26718/22**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ^c Tras una mayor normalización de la dosis de *etinilestradiol* 25 µg con atazanavir en relación con *etinilestradiol* 35 µg sin atazanavir, la relación de las medias geométricas (CI 90%) para C_{max} , AUC y C_{min} fueron 0,82 (0,73-0,92), 1,06 (0,95-1,17) y 1,35 (1,11-1,63), respectivamente.
- ^d Tras una mayor normalización de la dosis de *etinilestradiol* 35 µg con atazanavir/ritonavir en relación con *etinilestradiol* 25 µg sin atazanavir/ritonavir, la relación de las medias geométricas (CI 90%) para C_{max} , AUC y C_{min} fue 1,17 (1,03-1,34), 1,13 (1,05-1,22) y 0,88 (0,77-1,00), respectivamente.
- ^e Todos los sujetos estaban en un período inicial de 28 días. un ciclo completo de *norgestimato* (0,180 mg) + *etinilestradiol* (0,035 mg). Los resultados se normalizaron a una dosis de *etinilestradiol* de 35 µg.
- ^f *17-desacetil norgestimato* es el componente activo del *norgestimato*.
- ^g Se informa del efecto de atazanavir y ritonavir sobre la primera dosis de *glecaprevir* y *pibrentasvir*.
- ^h (*R*)-*metadona* es el isómero activo de la *metadona*.
- ⁱ El estudio se realizó en personas infectadas por el VIH.
- ^j Los sujetos fueron tratados con *nevirapina* antes del ingreso al estudio.
- ^k Se utilizó *omeprazol* como sonda metabólica para CYP2C19. El *omeprazol* se administró 2 horas después de atazanavir el día 7; y se administró solo 2 horas después de una comida ligera el día 20.
- ^l No es la dosis terapéutica recomendada de atazanavir.
- ^m En comparación con *rifabutina* 150 mg una vez al día sola d 1-10 (n = 14). Totales de *rifabutina* + 25-*O*-*desacetil-rifabutina*: AUC 2,19 (1,78, 2,69).
- ⁿ *Rosiglitazona* utilizada como sustrato de sonda para CYP2C8.
- ^o Relación media (con/sin fármaco coadministrado). ↑ indica un aumento en la exposición a *rosuvastatina*.
- ^p La combinación de atazanavir y *saquinavir* 1.200 mg QD produjo exposiciones diarias a *saquinavir* similares a los valores producidos por la dosis terapéutica estándar de *saquinavir* a 1.200 mg TID. Sin embargo, la C_{max} es aproximadamente 79% más alta que la de la dosis estándar de *saquinavir* (cápsulas de gelatina blanda) solo a 1.200 mg TID.
- ^q Tener en cuenta que se observaron resultados similares en un estudio en el que la administración de *tenofovir DF* y atazanavir se separó por 12 horas.
- ^r La administración de *tenofovir DF* y atazanavir se separó temporalmente por 12 horas.
- NA = No disponible.

5.3. Información preclínica sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Atazanavir: Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas con atazanavir durante dos años. En el estudio con ratones, se encontraron aumentos de adenomas hepatocelulares relacionados con el fármaco en hembras, a dosis de 360 mg/kg/día. La exposición sistémica al fármaco (AUC) al NOAEL (nivel sin efectos adversos observables) en las hembras (120 mg/kg/día) fue 2,8 veces mayor y en los machos (80 mg/kg/día) 2,9 veces mayor que en los seres humanos. a la dosis clínica (300 mg/día de atazanavir potenciado con 100 mg/día de ritonavir, en pacientes no embarazadas). En el estudio en ratas, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores a dosis de hasta 1.200 mg/kg por día, para los cuales las AUC fueron 1,1 (machos) o 3,9 (hembras) veces las medidas en humanos a la dosis clínica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Ritonavir: Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con ritonavir. En ratones macho, a niveles de 50, 100 o 200 mg por kg por día, hubo un aumento dependiente de la dosis en la incidencia tanto de adenomas como de adenomas y carcinomas combinados en hígado. Según las mediciones del AUC, la exposición a la dosis alta fue aproximadamente 0,3 veces mayor para los machos que la exposición en humanos con la dosis terapéutica recomendada (600 mg BID). No se observaron efectos cancerígenos en las hembras a las dosis probadas.

La exposición a la dosis alta fue aproximadamente 0,6 veces mayor para las hembras que la exposición en humanos. En ratas a las que se les administraron dosis de 7, 15 o 30 mg por kg por día, no hubo efectos cancerígenos. En este estudio, la exposición a la dosis alta fue aproximadamente 6% de la exposición en humanos con la dosis terapéutica recomendada. Con base en las exposiciones logradas en los estudios con animales, se desconoce la importancia de los efectos observados.

Mutagénesis

Atazanavir: Atazanavir dio positivo en una prueba de clastogenicidad *in vitro* utilizando linfocitos humanos primarios, en ausencia y presencia de activación metabólica. Atazanavir dio negativo en el ensayo *in vitro* de mutación inversa de Ames, en las pruebas de reparación de ADN y micronúcleos *in vivo* en ratas y en la prueba de daño del ADN *in vivo* en duodeno de rata (ensayo cometa).

Ritonavir: Se encontró que ritonavir fue negativo para actividad mutagénica o clastogénica en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluido el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames utilizando *S. typhimurium* y *E. coli*, el ensayo de linfoma de ratón, el ensayo de micronúcleos en ratones y ensayos de aberración cromosómica en linfocitos humanos.

Deterioro de la fertilidad

Atazanavir: A los niveles de exposición sistémica al fármaco (AUC) 0,9 (en ratas macho) o 2,3 (en ratas hembra) veces mayor que la dosis clínica humana (300 mg/día de atazanavir potenciado con 100 mg/día de ritonavir) no se observaron efectos significativos sobre el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano.

Ritonavir: Ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas con exposiciones al fármaco de aproximadamente 40% (machos) y 60% (hembras) de lo logrado con la dosis terapéutica propuesta. Las dosis más altas no fueron factibles debido a la toxicidad hepática.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**6.1. Lista de excipientes. De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario****6.2. Incompatibilidades**

REF.RF1680030/21 REG. ISP F-26718/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATAZANAVIR/RITONAVIR 300/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

6.3. Periodo de eficacia

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenado a no más de 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

=De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.