



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"
DISPOSICIÓN N° 10511

BUENOS AIRES, 04 DE DICIEMBRE DE 2015.-
BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000150-15-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. en representación de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente,



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 10511

contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 09/10/2015 11:56:07 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-5794-15-7.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Puertos Libres"
DISPOSICIÓN N° 10511

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EVOTAZ y nombre/s genérico/s ATAZANAVIR - COBICISTAT, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. , representante del laboratorio BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 20/08/2015 15:24:26, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 14/09/2015 15:09:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 14/09/2015 15:09:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 14/09/2015 15:09:15.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICION N° 10511

ARTICULO 5º: Establece que la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000150-15-3



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

EVOTAZ™

ATAZANAVIR - COBICISTAT

Comprimidos recubiertos

300 mg - 150 mg

Para uso oral

Lea esta Información para el Paciente antes de comenzar a tomar EVOTAZ y cada vez que renueve su receta, ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza la charla con su médico sobre su afección o tratamiento.

¿Qué es EVOTAZ?

EVOTAZ es un medicamento de venta bajo receta para el VIH-1 (Virus de Inmunodeficiencia Humana), usado junto con otros antirretrovirales para tratar la infección por el VIH-1 en adultos. El VIH es el virus que causa el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

EVOTAZ contiene los principios activos atazanavir y cobicistat.

Se desconoce si EVOTAZ es seguro y efectivo en personas de menos de 18 años de edad.

Cuando se usa junto con otros antirretrovirales para tratar la infección por VIH-1, EVOTAZ puede ayudar a:

- reducir la cantidad de VIH-1 en la sangre, lo que se denomina "carga viral."
- aumentar el número de células (T) CD4+ en la sangre, que ayudan a combatir otras infecciones.

Reducir la cantidad de VIH-1 y aumentar el número de células (T) CD4+ en la sangre puede ayudar a mejorar su sistema inmunológico. Esto puede reducir su riesgo de muerte o de contraer infecciones que surgen cuando el sistema inmunológico está débil (infecciones oportunistas).

EVOTAZ no cura la infección por el VIH-1 ni el SIDA. Usted deberá seguir tomando los medicamentos para el VIH-1 a fin de controlar la infección por VIH-1 y disminuir las enfermedades relacionadas con dicho virus.

Evite aquellas acciones que pueden transmitir la infección por VIH-1 a otras personas:

- No comparta ni reutilice agujas u otros equipos de inyección.

- No comparta artículos de uso personal que puedan tener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.
- No tenga ningún tipo de actividad sexual sin protección. Siempre practique el sexo seguro usando un preservativo de látex o poliuretano para reducir la probabilidad de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.

Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo prevenir la transmisión del VIH a otras personas.

¿Quiénes no deben tomar EVOTAZ?

No debe tomar EVOTAZ si usted:

- es alérgico a cualquiera de los ingredientes de EVOTAZ. Véase el final de este folleto para obtener una lista completa de los ingredientes de EVOTAZ.
- está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos. EVOTAZ puede causar efectos secundarios serios y potencialmente mortales o la muerte cuando se usa junto con estos medicamentos:
 - alfuzosina
 - cisaprida
 - colchicina, si usted tiene problemas de hígado o riñón
 - dronedarona clorhidrato
 - medicamentos que contienen derivados del cornezuelo de centeno:
 - dihidroergotamina mesilato
 - ergotamina tartrato
 - metilergonovina
 - indinavir
 - irinotecán
 - lovastatina
 - lurasidona
 - midazolam, cuando se toma por vial oral
 - nevirapina
 - pimozida
 - ranolazina
 - rifampicina
 - sildenafil, cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH)
 - simvastatina
 - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o un producto que contenga dicha hierba
 - triazolam

¿Qué debo informarle a mi médico antes de tomar EVOTAZ?

Antes de tomar EVOTAZ, informe a su médico si:

- tiene problemas cardíacos

- tiene problemas hepáticos, incluida infección por el virus de la hepatitis B o C
- tiene problemas renales
- tiene diabetes
- tiene hemofilia
- tiene cualquier otra afección médica
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si EVOTAZ podría dañar al bebé durante el embarazo. Algunas mujeres embarazadas han desarrollado una afección seria llamada acidosis láctica (una acumulación de ácido láctico en la sangre) cuando tomaron EVOTAZ junto con otros medicamentos para el VIH llamados análogos nucleósidos.
 - Las formas hormonales de control de la natalidad, tales como inyecciones, anillos o implantes vaginales, parches anticonceptivos, y algunas píldoras anticonceptivas pueden no funcionar durante el tratamiento con EVOTAZ. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos que se pueden usar durante el tratamiento con EVOTAZ.
 - **Luego de que nace su bebé**, informe a su médico si la piel o la parte blanca del ojo de su bebé se torna amarillenta.
- está amamantando o planea amamantar a su bebé. No amamante a su hijo si toma EVOTAZ.
 - No debe amamantar a su hijo si tiene VIH debido al riesgo de pasar el VIH al bebé.
 - Se desconoce si EVOTAZ pasa a la leche materna.
 - Consulte a su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos interactúan con EVOTAZ. **Lleve una lista de sus medicamentos para mostrarle a su médico y farmacéutico.**

- Puede pedirle a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con EVOTAZ.
- **No comience a tomar un nuevo medicamento sin informar antes a su médico.** Su médico podrá indicarle si es seguro tomar EVOTAZ con otros fármacos.

¿Cómo debo tomar EVOTAZ?

- Tome EVOTAZ exactamente como le indica su médico.
- No cambie su dosis ni deje de tomar EVOTAZ sin consultarlo con su médico.
- EVOTAZ debe usarse junto con otros fármacos antirretrovirales.
- Tome EVOTAZ una vez por día junto con las comidas o algún refrigerio.
- Si olvida una dosis de EVOTAZ por 12 horas o menos, tome la dosis omitida de EVOTAZ de inmediato. Luego tome la siguiente dosis de EVOTAZ en el horario habitual.
- Si olvida una dosis de EVOTAZ por más de 12 horas, espere y luego tome la siguiente dosis de EVOTAZ en su horario habitual.
- Si olvida una dosis de EVOTAZ, no duplique la siguiente.
- Si toma una dosis de EVOTAZ mayor a la indicada, llame a su médico o concurra inmediatamente a la sala de urgencias del hospital más cercano.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EVOTAZ?

EVOTAZ puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- **Cambios en la manera en que late el corazón (cambio en el ritmo cardíaco).** Informe a su médico de inmediato si se siente mareado o aturdido, ya que éstos podrían ser síntomas de un problema cardíaco.
- **Erupción dérmica.** La erupción dérmica es común con EVOTAZ, pero a veces puede resultar severa. Generalmente desaparece dentro de las 2 semanas sin requerirse ningún cambio en el tratamiento. Se puede desarrollar erupción severa con otros síntomas que podrían ser serios. Si usted desarrolla un caso de erupción severa o de erupción con cualquiera de los siguientes síntomas, llame a su médico o concurra inmediatamente a la sala de urgencias del hospital más cercano:
 - sensación general de malestar o síntomas “tipo gripe”
 - fiebre
 - dolores musculares o articulares
 - hinchazón de la cara
 - ojos rojos o inflamados, tipo “ojo rosado” (conjuntivitis)
 - ampollas
 - llagas en la boca
 - bultos dolorosos, calientes o rojos debajo de la piel
- **Problemas renales.** Cuando se toma con otros determinados medicamentos, EVOTAZ puede causar nuevos problemas renales o empeorar los existentes, incluida falla renal. Su médico deberá controlar sus riñones antes de comenzar a tomar EVOTAZ y durante el tratamiento.
- Se han producido **cálculos renales** en algunas personas que toman atazanavir, uno de los componentes de EVOTAZ. Informe inmediatamente a su médico si sufre síntomas de cálculos renales, los cuales pueden incluir dolor en la parte baja de la espalda o en la parte baja del estómago, sangre en la orina o dolor al orinar.
- Se han producido **trastornos de la vesícula biliar** en algunas personas que toman atazanavir, uno de los componentes de EVOTAZ. Informe inmediatamente a su médico si sufre síntomas de problemas de vesícula biliar, los cuales pueden incluir:
 - dolor en la parte superior derecha o media del estómago
 - fiebre
 - náuseas y vómitos
 - color amarillento de la piel o la parte blanca del ojo
- **Problemas hepáticos.** Si usted tiene problemas hepáticos, incluida infección por hepatitis B o C, sus problemas hepáticos pueden empeorar cuanto toma EVOTAZ. Su médico le indicará análisis de sangre para controlar su hígado antes de comenzar a tomar EVOTAZ y

durante el tratamiento. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- color amarillento de la piel o la parte blanca del ojo
 - orina oscura (de color té)
 - heces de color claro
 - náuseas
 - picazón
 - dolor en la zona del estómago
- El **color amarillento de la piel o la parte blanca del ojo** es común con EVOTAZ, pero puede ser síntoma de un problema serio. Estos efectos se pueden deber a un aumento del nivel de bilirrubina en sangre (la bilirrubina es producida por el hígado). Aunque estos efectos pueden no dañar su hígado, piel u ojos, informe a su médico de inmediato si la piel o la parte blanca del ojo se torna amarilla.
 - Se pueden producir **cambios en el sistema inmunológico (Síndrome de Reconstitución Inmune)** cuando comienza a tomar medicaciones para el VIH-1. Su sistema inmunológico puede volverse más fuerte y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico si presenta cualquier síntoma nuevo luego de comenzar a tomar su medicación para el VIH-1.
 - Se han producido **diabetes y alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia)** y los cuadros han empeorado en algunas personas que toman medicaciones inhibitoras de proteasa tales como EVOTAZ. Algunas personas han tenido que comenzar a tomar medicamentos para tratar la diabetes o han tenido que cambiar su medicamento para la diabetes.
 - Se pueden producir **cambios en la distribución de la grasa corporal** en personas que toman medicamentos para el VIH-1. Dichos cambios pueden incluir aumento de la grasa en la parte superior de la espalda y el cuello (“joroba de búfalo”), las mamas y en la parte media del cuerpo (tronco). También se puede producir pérdida de grasa en piernas, brazos y rostro. Se desconoce la causa exacta y los efectos en la salud a largo plazo de estas afecciones.
 - Se ha registrado un **aumento de los problemas de hemorragias en personas con hemofilia** cuando toman inhibidores de proteasa, incluido EVOTAZ.

Los efectos secundarios más comunes de EVOTAZ fueron color amarillento de la piel o la parte blanca del ojo, y náuseas.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de EVOTAZ. Para más información, consulte con su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre efectos secundarios.

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

¿Cómo debo conservar EVOTAZ?

Conserve los comprimidos recubiertos de EVOTAZ a una temperatura no mayor de 30°C (15°C - 30°C).

Mantenga el envase bien cerrado.

Mantenga EVOTAZ y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre EVOTAZ

Los medicamentos a veces se recetan con fines distintos de aquellos enumerados en un folleto de Información para el Paciente. No use EVOTAZ para una afección para la cual no ha sido recetado. No entregue EVOTAZ a otras personas, incluso aunque presenten los mismos síntomas que usted, ya que puede causarles un daño.

Si desea más información, consulte a su médico. Puede pedirle a su farmacéutico o médico la información sobre EVOTAZ destinada a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de EVOTAZ?

Cada comprimido recubierto contiene 341,70 mg de sulfato de atazanavir, equivalente a 300 mg de atazanavir base y 294,12 mg de cobicistat en dióxido de silicio, equivalente a 150 mg de cobicistat base. Excipientes: ácido esteárico, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica y Opadry rosado. Opadry rosado contiene: hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, talco y óxido de hierro rojo.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: _____

Fabricado por Patheon Inc., 111 Consumers Dr., Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5.

Envasado y Acondicionado por Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East
Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.

Importado por: BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101,
piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N° _____

Fecha de última revisión: _____

CONSULTE A SU MÉDICO

EVOTAZ™ es una marca de Bristol-Myers Squibb Company.

[PIL Print code TBD]

Junio 2015



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



MARQUEZ Adolfo Marcelo
Co Director Técnico
Bristol Myers Squibb Argentina s.r.l
30538058056

7



Proyecto de Folleto de Información al Profesional

EVOTAZ™

ATAZANAVIR - COBICISTAT

Comprimidos Recubiertos

300 mg - 150 mg

Para uso oral

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 300 mg Atazanavir – 150 mg Cobicistat contiene:	
Capa de sulfato de atazanavir	
Sulfato de Atazanavir	341,70
Ácido Esteárico	16,80
Celulosa Microcristalina	181,80
Glicolato sódico de almidón	26,40
Crospovidona	20,40
Hidroxipropilcelulosa	8,40
Estearato de magnesio	4,50
Capa de cobicistat	
Cobicistat en dióxido de silicio	294,12
Celulosa Microcristalina	126,63
Croscarmelosa sódica	22,50
Estearato de magnesio	6,75
Recubrimiento: Opadry® Rosado	
Opadry Rosado (03K14499): (hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, talco, óxido de hierro rojo)	31,50

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral, anti-VIH. Código ATC: J05AR15

INDICACIONES Y USO

EVOTAZ™ (atazanavir - cobicistat) está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos.

Limitación de uso:

El uso de EVOTAZ en pacientes con tratamiento previo debe estar guiado por el número de sustituciones de resistencia primarias a inhibidores de proteasa en condición basal.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

EVOTAZ es un producto de combinación de dosis fija que contiene 300 mg de atazanavir y 150 mg de cobicistat. En adultos con y sin tratamiento previo, la dosis recomendada de EVOTAZ es un comprimido una vez al día por vía oral con alimentos. Administrar EVOTAZ junto con otros agentes antirretrovirales [véase *Interacciones Medicamentosas*].

Cuando se coadministra con antagonistas del receptor H₂ o inhibidores de la bomba de protones, puede ser necesario separar las dosis [véase *Interacciones Medicamentosas*].

Análisis de laboratorio antes de iniciar EVOTAZ

Antes de iniciar EVOTAZ, evaluar la depuración de creatinina estimada, ya que cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin afectar la función glomerular renal en sí [véase *Advertencias y Precauciones*]. Cuando se coadministra EVOTAZ con tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) evaluar la depuración de creatinina estimada, la glucosa en orina y la proteína en orina en condición basal [véase *Advertencias y Precauciones*].

Dosis en pacientes con deterioro renal

EVOTAZ no se recomienda en pacientes infectados con el VIH-1 con tratamiento previo que presentan enfermedad renal en estadio terminal y reciben hemodiálisis [véase *Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*].

EVOTAZ coadministrado con tenofovir DF no se recomienda en pacientes que presentan una depuración de creatinina estimada por debajo de 70 mL/min [véase *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*].

Dosis en pacientes con deterioro hepático

EVOTAZ no se recomienda en pacientes con deterioro hepático [véase *Advertencias y Precauciones, Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*].

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cada comprimido recubierto de EVOTAZ™ contiene 341,70 mg de sulfato de atazanavir, equivalente a 300 mg de atazanavir base y 294,12 mg de cobicistat en dióxido de silicio,

equivalente a 150 mg de cobicistat base. Los comprimidos recubiertos de EVOTAZ son ovalados, biconvexos, de color rosa, y tienen grabado "3641" de un lado y son lisos del otro.

CONTRAINDICACIONES

EVOTAZ está contraindicado:

- contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a atazanavir y cobicistat o a cualquier otro componente de EVOTAZ.
- en pacientes con hipersensibilidad significativa clínicamente demostrada con anterioridad (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones dérmicas tóxicas) a cualquiera de los componentes de este producto [véase *Advertencias y Precauciones*].
- cuando se coadministra con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A o UGT1A1 para su eliminación, y para los cuales las elevadas concentraciones plasmáticas de los fármacos con que interacciona se asocian con eventos serios y/o potencialmente mortales (véase la Tabla 1).
- cuando se coadministra con fármacos que inducen fuertemente CYP3A y pueden conducir a una menor concentración y pérdida de eficacia de EVOTAZ (véase la Tabla 1).

La Tabla 1 muestra los fármacos que están contraindicados con EVOTAZ.

Tabla 1: Fármacos que están contraindicados con EVOTAZ

Clase farmacológica	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con EVOTAZ	Comentario clínico
Antagonistas de adrenergico receptor alfa 1	Alfuzosina	Potencial de mayores concentraciones de alfuzosina, lo cual puede causar hipotensión.
Antianginales	Ranolazina	Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales.
Antiarrítmicos	Dronedarona	Potencial de mayores concentraciones de dronedarona.
Agentes antigota	Colchicina	Contraindicada en pacientes con deterioro renal y/o hepático debido al potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales.
Antimicobacterianos	Rifampicina	La rifampicina disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Antineoplásicos	Irinotecán	El atazanavir inhibe UGT1A1 y puede interferir con el metabolismo del irinotecán, lo cual causa un aumento de las toxicidades del irinotecán.
Antipsicóticos	Lurasidona	Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales.

Tabla 1: Fármacos que están contraindicados con EVOTAZ

Clase farmacológica	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con EVOTAZ	Comentario clínico
Benzodicepinas	Triazolam, midazolam administrado por vía oral ^a	El triazolam y el midazolam administrado por vía oral son extensamente metabolizados por CYP3A4. La coadministración de triazolam o de midazolam por vía oral junto con atazanavir puede causar grandes aumentos de la concentración de estas benzodicepinas. Potencial de eventos serios y/o potencialmente mortales, tales como sedación prolongada o incrementada o depresión respiratoria.
Derivados del ergot	Dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	Potencial de eventos serios y/o potencialmente mortales, tales como toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de extremidades y otros tejidos.
Agentes de motilidad GI	Cisaprida	Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	La coadministración de productos que contienen hierba de San Juan y EVOTAZ puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Inhibidores de HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluida rabdomiólisis.
Neurolépticos	Pimozida	Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	Nevirapina	La nevirapina disminuye sustancialmente la exposición a atazanavir, lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. Potencial riesgo de reacciones adversas asociadas con nevirapina debido a la mayor exposición a nevirapina.
Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE5)	Sildenafil ^b cuando se administra para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	Potencial de eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen alteraciones visuales, hipotensión, priapismo y síncope).
Inhibidores de proteasa	Indinavir	Tanto atazanavir como indinavir se asocian con hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada).

^a Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 5* para el midazolam administrado por vía parenteral.

^b Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 5* para el sildenafil administrado para la disfunción eréctil.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Anormalidades de la conducción cardíaca

El atazanavir prolonga el intervalo PR del electrocardiograma en algunos pacientes. En voluntarios sanos y en pacientes, las anomalías en la conducción aurículoventricular (AV) fueron asintomáticas y generalmente se limitaron a bloqueo AV de primer grado. Ha habido reportes de bloqueo AV de segundo grado y otras anomalías de la conducción [véase *Reacciones Adversas y Sobredosis*]. En los ensayos clínicos de atazanavir que incluyeron electrocardiogramas, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático en el 6% de los pacientes tratados con atazanavir (n=920) y en el 5% de los pacientes tratados con atazanavir coadministrado con ritonavir (n=118). Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con enfermedad preexistente del sistema de conducción (por ejemplo, bloqueo AV de primer grado marcado, o bloqueo AV de segundo o tercer grado), considerar un monitoreo con ECG [véase *Farmacología Clínica*].

Erupción

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y erupciones dérmicas tóxicas, incluido síndrome de erupción medicamentosa, eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en pacientes que recibieron atazanavir [véase *Contraindicaciones y Reacciones Adversas*]. EVOTAZ debe discontinuarse si se desarrolla un caso de erupción severo.

También se han informado casos entre leves y moderados de erupciones dérmicas máculopapulares en los ensayos clínicos realizados con atazanavir. Estas reacciones tuvieron una mediana del tiempo hasta el inicio de 7,3 semanas y una mediana de duración de 1,4 semanas, y en general no causaron la discontinuación del tratamiento.

Efectos sobre la creatinina sérica

El cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin afectar la función glomerular renal en sí. Este efecto se debe tener en cuenta al interpretar los cambios en la depuración de creatinina estimada en pacientes que inician EVOTAZ, en particular en aquellos con afecciones médicas o que reciben fármacos que requieren monitoreo con una depuración de creatinina estimada.

Antes de iniciar la terapia con EVOTAZ, evaluar la depuración de creatinina estimada [véase *Posología/Dosis y Administración*]. No se cuenta con recomendaciones de dosis para fármacos que requieren ajustes de dosis en pacientes tratados con cobicistat y que presentan deterioro renal [véase *Reacciones Adversas, Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*]. Considerar medicaciones alternativas que no requieren ajustes de dosis en pacientes con deterioro renal.

Aunque el cobicistat puede causar aumentos menores en la creatinina sérica y disminuciones menores en la depuración de creatinina estimada, sin afectar la función glomerular renal, los pacientes que experimentan un aumento confirmado de la creatinina sérica de más de 0,4 mg/dl respecto del nivel basal deben ser monitoreados de cerca en cuanto a la seguridad renal.

Nuevo cuadro o empeoramiento del deterioro renal cuando se usa con tenofovir DF

Se ha reportado deterioro renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, con cobicistat cuando se usó en un régimen antirretroviral que contenía tenofovir DF. Por lo tanto, la coadministración de EVOTAZ y tenofovir DF no se recomienda en pacientes que tienen la depuración de creatinina estimada inferior a 70 mL/min [véase *Posología/Dosis y Administración*].

- Cuando se usa EVOTAZ con tenofovir DF, documentar la glucosa en orina y la proteína en orina en condición basal, y realizar un monitoreo de rutina la depuración de creatinina estimada, la glucosa en orina y la proteína en orina durante el tratamiento.
- Medir el nivel sérico de fósforo en pacientes con riesgo de deterioro renal.
- No se recomienda la coadministración de EVOTAZ y tenofovir DF en combinación con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico.

En los ensayos clínicos de más de 48 semanas (N=771), seis pacientes (1,5%) tratados con atazanavir coadministrado con cobicistat y tenofovir DF discontinuaron el fármaco del estudio debido a un evento adverso renal, cinco de los cuales presentaban hallazgos de laboratorio consistentes con tubulopatía renal proximal. Ninguno de los cinco pacientes tenía deterioro renal basal (por ejemplo, depuración de creatinina estimada de menos de 70 mL/min). Los hallazgos de laboratorio en estos cinco pacientes con evidencia de tubulopatía proximal mejoraron pero no se resolvieron por completo tras la discontinuación del cobicistat coadministrado con atazanavir y tenofovir DF. No se requirió terapia de reemplazo renal en ninguno de los pacientes.

Nefrolitiasis y colelitiasis

Se han reportado casos de nefrolitiasis y/o colelitiasis durante la vigilancia post-comercialización del producto en pacientes infectados con el VIH-1 que recibieron terapia con atazanavir. Algunos pacientes debieron ser hospitalizados para manejo adicional, y algunos presentaron complicaciones. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no se puede hacer estimaciones de la frecuencia. Si aparecen signos o síntomas de nefrolitiasis y/o colelitiasis, se puede considerar la interrupción temporaria o la discontinuación de la terapia [véase *Reacciones Adversas*].

Hepatotoxicidad

Los pacientes con infecciones virales subyacentes por hepatitis B o C o con marcadas elevaciones de las transaminasas pueden presentar mayor riesgo de desarrollar elevaciones adicionales de las transaminasas o descompensación hepática. En estos pacientes, se deben realizar análisis de laboratorio hepáticos antes de iniciar la terapia con EVOTAZ y durante el tratamiento [véase *Posología/Dosis y administración y Uso en Poblaciones Específicas*].

Riesgo de reacciones adversas serias o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas

El inicio de EVOTAZ, un inhibidor de CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A, o el inicio con medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben EVOTAZ, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A.

La administración de medicamentos que inhiben o inducen CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de EVOTAZ, respectivamente. Estas interacciones pueden conducir a:

- reacciones adversas clínicamente significativas, que potencialmente pueden conducir a eventos severos, con riesgo de vida o mortales a raíz de las mayores exposiciones a los medicamentos concomitantes.
- reacciones adversas clínicamente significativas a raíz de las mayores exposiciones a EVOTAZ.
- pérdida del efecto terapéutico de EVOTAZ y posible desarrollo de resistencia.

Véase la Tabla 5 para obtener las medidas para prevenir o manejar estas posibles y conocidas interacciones medicamentosas significativas, incluidas recomendaciones de dosis [véase *Interacciones Medicamentosas*]. Considerar el potencial de interacciones medicamentosas tanto antes como durante el tratamiento con EVOTAZ; revisar las medicaciones concomitantes durante el tratamiento con EVOTAZ; y monitorear al paciente en busca de reacciones adversas asociadas con las medicaciones concomitantes [véase *Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas*].

Cuando se usa con medicaciones concomitantes, EVOTAZ puede causar interacciones medicamentosas diferentes de las observadas o esperadas con atazanavir coadministrado con ritonavir. Los mecanismos complejos o desconocidos de las interacciones medicamentosas impiden la extrapolación de las interacciones medicamentosas con atazanavir coadministrado con ritonavir a ciertas interacciones con EVOTAZ [véase *Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*].

Antirretrovirales no recomendados

EVOTAZ no se recomienda en combinación con otros fármacos antirretrovirales que requieren inhibición de CYP3A para alcanzar concentraciones adecuadas (por ejemplo, otros inhibidores de la proteasa del VIH o elvitegravir) porque no se han establecido recomendaciones de dosis para dichas combinaciones y la coadministración puede causar menores concentraciones plasmáticas de los agentes antirretrovirales, lo que conduce a una pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia.

EVOTAZ no se recomienda en combinación con productos que contienen los componentes individuales de EVOTAZ (atazanavir o cobicistat).

EVOTAZ no se recomienda en combinación con ritonavir o productos que contienen ritonavir debido a los similares efectos de cobicistat y ritonavir sobre CYP3A.

Véase *Interacciones Medicamentosas* para obtener recomendaciones adicionales sobre el uso con otros agentes antirretrovirales.

Hiperbilirrubinemia

La mayoría de los pacientes que toman atazanavir experimentan elevaciones asintomáticas de la bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionadas con la inhibición de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT). Esta hiperbilirrubinemia es reversible tras la discontinuación del atazanavir. Las elevaciones de las transaminasas hepáticas que ocurren con la hiperbilirrubinemia se deben evaluar en busca de etiologías alternativas. No se dispone de información de seguridad a largo plazo para pacientes que experimentan elevaciones persistentes de la bilirrubina total mayores a 5 veces el límite superior del rango normal (ULN). Se puede considerar una terapia antirretroviral alternativa a EVOTAZ si la ictericia o la ictericia escleral asociadas con las elevaciones de la bilirrubina presentan preocupaciones de tipo estético para los pacientes [véase *Reacciones Adversas*].

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluido atazanavir, un componente de EVOTAZ. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunológico responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden necesitar evaluación y tratamiento adicional.

También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y se puede producir muchos meses después de iniciado el tratamiento.

Diabetes mellitus/hiperglucemia

Se ha informado acerca de nuevos casos de diabetes mellitus, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante la vigilancia post-comercialización en pacientes infectados con el VIH que recibieron terapia con un inhibidor de proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciar o ajustar la dosis de insulina o de agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, se produjo cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con el inhibidor de proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos se han reportado de manera voluntaria durante la práctica clínica, no se pueden hacer estimaciones de la frecuencia, y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con el inhibidor de proteasa y estos eventos.

Redistribución de grasa

Se ha observado redistribución/ acumulación de grasa corporal, incluida obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, agrandamiento de mamas y "aspecto cushingoide" en pacientes que recibieron terapia

antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos se desconocen actualmente. No se ha establecido una relación causal.

Hemofilia

Ha habido informes de aumento de las hemorragias, incluidos hematomas dérmicos espontáneos y hemartrosis, en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes, se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, el tratamiento con inhibidores de proteasa se continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal entre la terapia con el inhibidor de proteasa y estos eventos.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- anomalías de la conducción cardíaca [véase *Advertencias y Precauciones*]
- erupción [véase *Advertencias y Precauciones*]
- efectos sobre la creatinina sérica [véase *Advertencias y Precauciones*]
- nuevo cuadro o empeoramiento del deterioro renal cuando se usa con tenofovir DF [véase *Advertencias y Precauciones*]
- nefrolitiasis y colelitiasis [véase *Advertencias y Precauciones*]
- hepatotoxicidad [véase *Advertencias y Precauciones*]
- hiperbilirrubinemia [véase *Advertencias y Precauciones*]

Para obtener información adicional de seguridad sobre atazanavir y cobicistat, consulte la información completa sobre prescripción de estos productos individuales.

Experiencia en ensayos clínicos con adultos

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

La seguridad de atazanavir y cobicistat coadministrados como agentes únicos se ha establecido en un ensayo de Fase 2, el Estudio 105, y en un ensayo de Fase 3, el Estudio 114. En el análisis combinado, 771 adultos infectados con el VIH-1 y sin experiencia en el tratamiento con antirretrovirales recibieron durante al menos 48 semanas:

- atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF (N=394), o
- atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF (N=377).

Las reacciones adversas más comunes (de todos los grados) y reportadas en >10% de los pacientes en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat fueron ictericia (13%), ictericia ocular (15%) y náuseas (12%); las reacciones adversas más comunes en el grupo de

atazanavir coadministrado con ritonavir fueron ictericia (11%), ictericia ocular (17%), náuseas (11%) y diarrea (11%).

La proporción de pacientes del estudio que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, independientemente de su severidad, fue del 7% tanto en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat como en el de atazanavir coadministrado con ritonavir. La Tabla 2 enumera la frecuencia de las reacciones adversas (Grados 2-4) que se produjeron en al menos 2% de los pacientes del grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat en los Estudios 105 y 114 combinados.

Tabla 2: Reacciones adversas seleccionadas^a (Grados 2-4) reportadas en (2% de los adultos infectados con el VIH-1 sin tratamiento previo en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat en los Estudios 105 y 114 (análisis combinado de la Semana 48)

	Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF (n=394)	Atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF (n=377)
Ictericia	5%	3%
Erupción ^b	5%	4%
Ictericia ocular	3%	1%
Náuseas	2%	2%

^a Las frecuencias de reacciones adversas se basan en eventos adversos de Grados 2-4 atribuidos a los fármacos del estudio.

^b Los eventos de erupción incluyen dermatitis alérgica, hipersensibilidad al fármaco, prurito generalizado, foliculitis pustular eosinofílica, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular y urticaria.

Nefrolitiasis: Se ha identificado nefrolitiasis previamente en pacientes que recibieron atazanavir [véase *Advertencias y Precauciones*]. En el análisis combinado de los Estudios 105 y 114 hasta las 48 semanas, 8 pacientes (2%) que recibían atazanavir coadministrado con cobicistat desarrollaron nefrolitiasis, en comparación con ningún paciente del grupo de atazanavir coadministrado con ritonavir. La mediana del tiempo hasta el inicio de la nefrolitiasis en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat fue de 24 semanas. No pudo determinarse con certeza la causalidad en estos casos, pero la mayoría de los eventos de cálculos renales no fueron serios y ningún paciente discontinuó el fármaco del estudio.

Reacciones adversas menos comunes

A continuación se enumeran reacciones adversas seleccionadas de severidad al menos moderada (\geq Grado 2) que se produjeron en menos del 2% de los pacientes que recibieron atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF. Estos eventos se han incluido debido a la evaluación de una potencial relación causal por parte del investigador, y se consideraron serios o se han reportado en más de un paciente tratado con atazanavir coadministrado con

cobicistat, y se reportaron con mayor frecuencia en comparación con el grupo de atazanavir coadministrado con ritonavir.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, vómitos, dolor abdominal superior

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso: cefalea

Trastornos psiquiátricos: depresión, sueños anormales, insomnio

Trastornos renales y urinarios: nefropatía, síndrome de Fanconi

Anormalidades de laboratorio

La frecuencia de anomalías de laboratorio (Grados 3-4) que se produjeron en al menos 2% de los pacientes del grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat en los Estudios 105 y 114 se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio (Grados 3-4) reportadas en (2% de los adultos infectados con el VIH-1 sin tratamiento previo en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat en los Estudios 105 y 114 (análisis combinado de la Semana 48)

Anormalidad en los parámetros de laboratorio	48 semanas	48 semanas
	Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF (n=394)	Atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF (n=377)
Bilirrubina total (>2,5 × ULN)	65%	56%
Creatina quinasa (≥10,0 × ULN)	5%	6%
Amilasa sérica ^a (>2,0 × ULN)	4%	2%
ALT (>5,0 × ULN)	3%	2%
AST (>5,0 × ULN)	3%	2%
GGT (>5,0 × ULN)	2%	1%
Glúcosa en orina (glucosuria ≥1000 mg/dl)	3%	1%
Glóbulos rojos en orina (hematuria) (>75 glóbulos rojos/HPF)	3%	2%

^a Para los pacientes con amilasa sérica >1,5 × límite superior del rango normal, también se realizó un análisis de lipasa. La frecuencia de aumentos de lipasa (Grados 3-4) producidos en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat (N=44) y en el grupo de atazanavir coadministrado con ritonavir (N=34) fue 9% y 6%, respectivamente.

Aumento de creatinina sérica: El cobicistat, un componente de EVOTAZ, ha demostrado aumentar la creatinina sérica y disminuir la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin afectar la función glomerular renal en sí

[véase Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica]. En los Estudios 105 y 114, los aumentos de la creatinina sérica y los descensos de la depuración de creatinina estimada se produjeron temprano en el tratamiento en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat, tras lo cual se estabilizaron. El cambio medio (\pm SD) en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) mediante el método de Cockcroft-Gault al cabo de 48 semanas de tratamiento fue de $-13,4\pm 15,2$ mL/min en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat y de $-9,1\pm 14,7$ mL/min en el grupo de atazanavir coadministrado con ritonavir.

Lípidos en suero

En la Tabla 4 se presentan los cambios desde la condición basal en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos. En ambos grupos, los valores medios para lípidos séricos permanecieron dentro del rango normal para cada análisis de laboratorio. Se desconoce la significancia clínica de estos cambios.

Tabla 4: Valores de lípidos, cambio medio desde la condición basal, reportados en adultos infectados con el VIH-1 sin tratamiento previo que recibieron atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF o atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF en los Estudios 105 y 114 (análisis combinado de la Semana 48)

	Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF		Atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF	
	Condición basal mg/dl	Semana 48 cambio desde la condición basal ^a	Condición basal mg/dl	Semana 48 cambio desde la condición basal ^a
Colesterol total (en ayunas)	164 [N=307]	+4 [N=307]	165 [N=299]	+8 [N=299]
Colesterol HDL (en ayunas)	44 [N=306]	+3 [N=306]	43 [N=299]	+3 [N=299]
Colesterol LDL (en ayunas)	102 [N=307]	+5 [N=307]	103 [N=300]	+7 [N=300]
Triglicéridos (en ayunas)	128 [N=307]	+15 [N=307]	131 [N=299]	+29 [N=299]

^a El cambio desde la condición basal es la media de los cambios intra-paciente desde la condición basal para los pacientes con valores basales y en la Semana 48, y excluye a los pacientes que recibieron un fármaco inhibidor de HMG-CoA reductasa.

Experiencia posterior a la comercialización

Véase la información completa sobre prescripción para atazanavir a fin de obtener información posterior a la comercialización sobre dicho fármaco.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Véase también *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica*.

Potencial de EVOTAZ para afectar a otros fármacos

El atazanavir es inhibidor de CYP3A y UGT1A1, e inhibidor débil de CYP2C8. El cobicistat es inhibidor de CYP3A y CYP2D6. Los transportadores que el cobicistat inhibe incluyen la glicoproteína P (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3.

La coadministración de EVOTAZ con fármacos altamente dependientes de CYP3A para su eliminación, y para los cuales las elevadas concentraciones plasmáticas se asocian con eventos serios y/o potencialmente mortales, está contraindicada [véase *Contraindicaciones*]. La coadministración de EVOTAZ y fármacos metabolizados principalmente por CYP3A, UGT1A1 y/o CYP2D6 o fármacos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 y/o OATP1B3 puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas del otro fármaco que podrían incrementar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas, lo que puede requerir ajustes de dosis y/o un monitoreo adicional como se muestra en la Tabla 5. No se recomienda el uso de EVOTAZ cuando se coadministra con fármacos altamente dependientes de CYP2C8 para su eliminación con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, paclitaxel, repaglinida) [véase *Farmacología Clínica, Tabla 7*].

Potencial de otros fármacos para afectar a EVOTAZ

El atazanavir y el cobicistat son sustratos de CYP3A4; por lo tanto, los fármacos que inducen CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de atazanavir y cobicistat, y reducir el efecto terapéutico de EVOTAZ, lo cual conduce al desarrollo de resistencia al atazanavir (véase la Tabla 5). El cobicistat también es metabolizado por CYP2D6 en menor grado.

La coadministración de EVOTAZ con otros fármacos que inhiben CYP3A4 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de cobicistat y atazanavir (véase la Tabla 5).

La solubilidad de atazanavir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevén concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir si se administran inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, medicaciones con sustancias buffer o antagonistas del receptor de H₂ junto con EVOTAZ [véase *Posología/Dosis y administración*].

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

No se han llevado a cabo ensayos de interacción medicamentosa con EVOTAZ. Se han realizado ensayos de interacción medicamentosa con cobicistat en combinación con desipramina, digoxina o efavirenz, y con cobicistat coadministrado con elvitegravir en combinación con otros fármacos, que incluyen rosuvastatina y rifabutina.

La Tabla 5 brinda recomendaciones de dosis como resultado de las interacciones medicamentosas con los componentes de EVOTAZ. Estas recomendaciones se basan en las interacciones medicamentosas observadas en estudios de cobicistat, atazanavir o atazanavir coadministrado con ritonavir, o en las interacciones medicamentosas predichas sobre la base de

la magnitud prevista de la interacción y el potencial de eventos serios o pérdida del efecto terapéutico de EVOTAZ.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones previstas

Clase de fármaco [concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Agentes antirretrovirales para el VIH: Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa inversa (NRTI y NtRTI)		
Formulaciones con sustancias buffer de didanosina en cápsulas con recubrimiento entérico (EC)	↓ atazanavir ↓ didanosina	La coadministración de atazanavir con didanosina en comprimidos con sustancias buffer dio como resultado una marcada disminución de la exposición a atazanavir (presumiblemente debido al aumento del pH gástrico causado por los buffer en los comprimidos de didanosina). Se recomienda administrar EVOTAZ con alimento 2 horas antes o 1 hora después de las formulaciones con sustancias buffer de didanosina. La administración simultánea de didanosina EC y atazanavir con alimento da por resultado una disminución de la concentración de didanosina. Por ende, EVOTAZ y didanosina EC se deben administrar a diferentes horas.
tenofovir disoproxil fumarato	↓ atazanavir ↑ tenofovir	Los pacientes que reciben EVOTAZ y tenofovir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir [véase <i>Advertencias y Precauciones</i>].
Agentes antirretrovirales para el VIH: Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI)		
efavirenz	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↔ efavirenz	No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con efavirenz, ya que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia a atazanavir.
etravirina	↓ atazanavir ↓ cobicistat	No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con etravirina, ya que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia a atazanavir.
Agentes antirretrovirales para el VIH: Antagonistas de CCR5		
maraviroc	↑ maraviroc	Cuando se coadministra maraviroc y EVOTAZ, los pacientes deben recibir maraviroc 150 mg dos veces por día.
Agentes antirretrovirales para el VIH: Inhibidores de proteasa		
ritonavir o productos que contienen ritonavir	↑ atazanavir	No se recomienda la coadministración de EVOTAZ y ritonavir o regímenes que contengan ritonavir debido a similares efectos de cobicistat y ritonavir sobre CYP3A [véase <i>Advertencias y Precauciones</i>].
Agentes antivirales para el VHC: Inhibidores de proteasa		
boceprevir telaprevir simeprevir	atazanavir: efectos desconocidos boceprevir: efectos desconocidos telaprevir: efectos desconocidos ↑ simeprevir	No se dispone de datos sobre interacciones medicamentosas. No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con boceprevir, telaprevir o simeprevir.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones previstas

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Otros agentes		
<i>Antiácidos (sírvase ver también antagonistas del receptor H₂ e inhibidores de la bomba de protones a continuación)</i>	↓ atazanavir	Con el uso concomitante, administrar con 2 horas de diferencia como mínimo.
<i>Antiarrítmicos:</i> amiodarona, quinidina lidocaína (sistémica), disopiramida, flecainida mexiletina, propafenona digoxina	↑ antiarrítmicos ↑ digoxina	Se recomienda un monitoreo clínico tras la coadministración con antiarrítmicos. Cuando se coadministra EVOTAZ con digoxina, titular la dosis de digoxina y monitorear las concentraciones de digoxina.
<i>Antibacterianos (antibióticos macrólidos o cetólidos):</i> claritromicina eritromicina telitromicina	↑ atazanavir ↑ cobicistat ↑ claritromicina ↑ eritromicina ↑ telitromicina	Considerar antibióticos alternativos.
<i>Agentes antineoplásicos:</i> (por ejemplo, dasatinib, nilotinib, vinblastina, vincristina)	↑ agentes antineoplásicos	Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un ajuste del intervalo de dosis de dasatinib o nilotinib tras la coadministración con EVOTAZ. ^a Consultar la información completa sobre prescripción de dasatinib y nilotinib para obtener instrucciones posológicas. En el caso de vincristina y vinblastina, monitorear para detectar efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales.
<i>Anticoagulantes:</i> apixaban, rivaroxaban dabigatran etexilato warfarina	↑ apixaban ↑ rivaroxaban ↑ dabigatran warfarina: efecto desconocido	No se recomienda el uso concomitante de apixaban o rivaroxaban y EVOTAZ. No se recomienda el uso concomitante de dabigatran etexilato y EVOTAZ en grupos específicos con deterioro renal para ciertas indicaciones. Remítase a la información sobre prescripción de dabigatran para obtener recomendaciones de dosis para dabigatran etexilato cuando se coadministra con inhibidores de P-gp. Monitorear la Relación Normalizada Internacional (INR) cuando se coadministra con warfarina.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones previstas

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
<i>Anticonvulsivantes:</i>		
Anticonvulsivantes que inducen CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital)	↓ atazanavir ↓ cobicistat	Considerar una terapia anticonvulsivante o antirretroviral alternativa para evitar potenciales cambios en las concentraciones. Si es necesaria la coadministración, monitorear la falta o pérdida de respuesta virológica.
fenitoína, fenobarbital	fenobarbital y fenitoína: efectos desconocidos	Se recomienda monitorear las concentraciones de fenobarbital o fenitoína en caso de coadministración.
Anticonvulsivantes que son metabolizados por CYP3A (por ejemplo, clonazepam, carbamazepina)	↑ clonazepam ↑ carbamazepina	Se recomienda el monitoreo clínico de los anticonvulsivantes con la coadministración con EVOTAZ.
Otros anticonvulsivantes (por ejemplo, lamotrigina)	lamotrigina: efectos desconocidos	Se recomienda monitorear las concentraciones de lamotrigina con la coadministración con EVOTAZ.
<i>Antidepresivos:</i>		
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, paroxetina)	ISRS: efectos desconocidos	Cuando se coadministra con ISRS, ATC o trazodona, se recomienda una cuidadosa titulación de la dosis del antidepresivo hasta lograr el efecto deseado, usando la menor dosis inicial o de mantenimiento que sea posible, y monitorear la respuesta antidepresiva.
Antidepresivos tricíclicos (ATC) (por ejemplo, amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina)	↑ ATC	
Otros antidepresivos (por ejemplo, trazodona)	↑ trazodona	
<i>Antifúngicos:</i>		
ketoconazol, itraconazol	↑ atazanavir ↑ cobicistat ↑ ketoconazol ↑ itraconazol	No se dispone de recomendaciones de dosis específicas para la coadministración de EVOTAZ con itraconazol o ketoconazol.
voriconazol	efectos desconocidos	No se recomienda la coadministración con voriconazol, a menos que la relación riesgo-beneficio justifique el uso de voriconazol.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones previstas

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
<i>Agente antigota:</i> colchicina	↑ colchicina	<p>La coadministración de EVOTAZ con colchicina en pacientes con deterioro renal o hepático está contraindicada [véase <i>Contraindicaciones</i>].</p> <p>Dosis recomendada de colchicina cuando se administra con EVOTAZ:</p> <p>Tratamiento de exacerbaciones de gota: 0,6 mg (1 comprimido) por 1 dosis, seguida por 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora después. El régimen de tratamiento no debe repetirse antes de los 3 días.</p> <p>Profilaxis de las exacerbaciones de gota: Si el régimen original era de 0,6 mg dos veces por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez por día. Si el régimen original era de 0,6 mg una vez por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez cada dos días.</p> <p>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF): Dosis diaria máxima de 0,6 mg (se puede administrar como 0,3 mg dos veces por día).</p>
<i>Antimicobacterianos:</i> rifabutina	atazanavir: efecto desconocido cobicistat: efecto desconocido ↑ rifabutina	Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina de hasta el 75% (por ejemplo, 150 mg cada dos días o 3 veces por semana). Se sugiere un mayor monitoreo para detectar reacciones adversas asociadas con rifabutina, que incluyen neutropenia y uveítis.
<i>Antipsicóticos:</i> quetiapina	↑ quetiapina	<p>Inicio de EVOTAZ en pacientes que toman quetiapina: Considerar una terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en la exposición a quetiapina. Si se requiere la coadministración, reducir la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitorear al paciente en busca de reacciones adversas asociadas con quetiapina. Remítase a la información sobre prescripción de quetiapina para obtener recomendaciones sobre el monitoreo de reacciones adversas.</p> <p>Inicio de quetiapina en pacientes que toman EVOTAZ: Remítase a la información sobre prescripción de quetiapina para obtener la dosis inicial y la titulación de dosis de quetiapina.</p>
<i>Beta-bloqueantes:</i> (por ejemplo, metoprolol, carvedilol, timolol)	↔ atazanavir ↑ beta-bloqueantes	Se recomienda un monitoreo clínico cuando se coadministran beta-bloqueantes que son metabolizados por CYP2D6 junto con EVOTAZ.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones previstas

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
<i>Bloqueadores del canal de calcio:</i> (por ejemplo, amló dipina, diltiazem, felodipina, nifedipina y verapamilo)	↑ bloqueador del canal de calcio	Se recomienda el monitoreo clínico por ECG para la coadministración con bloqueadores del canal de calcio que son metabolizados por CYP3A.
<i>Corticosteroides (sistémicos):</i> dexametasona y otros corticosteroides	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↑ corticosteroides	El uso concomitante con dexametasona u otros corticosteroides que inducen CYP3A puede causar pérdida del efecto terapéutico de EVOTAZ y el desarrollo de resistencia a atazanavir. Se deben considerar corticosteroides alternativos. La coadministración con corticosteroides que son metabolizados por CYP3A, en particular el uso prolongado, puede incrementar el riesgo de desarrollar efectos corticosteroides sistémicos, incluidos síndrome de Cushing y supresión adrenal. Considerar el potencial beneficio del tratamiento versus el riesgo de sufrir efectos corticosteroides sistémicos.
<i>Antagonistas del receptor de endotelina:</i> bosentán	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↑ bosentán	Inicio de bosentán en pacientes que toman EVOTAZ: Para los pacientes que han estado recibiendo EVOTAZ durante al menos 10 días, comenzar el bosentán a razón de 62,5 mg una vez por día o día por medio, según la tolerabilidad individual. Inicio de EVOTAZ en pacientes que toman bosentán: Discontinuar el bosentán al menos 36 horas antes de iniciar EVOTAZ. Después de al menos 10 días tras el inicio de EVOTAZ, reiniciar el bosentán a 62,5 mg una vez por día o día por medio, según la tolerabilidad individual. Cambio de atazanavir coadministrado con ritonavir a EVOTAZ: Mantener la dosis de bosentán.
<i>Antagonistas del receptor H₂ (H₂RA):</i> (por ejemplo, famotidina)	↓ atazanavir	No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con tenofovir DF y un H ₂ RA en pacientes con experiencia en el tratamiento. Administrar EVOTAZ ya sea al mismo tiempo o un mínimo de 10 horas luego de la dosis del H ₂ RA. La dosis del H ₂ RA no debe exceder una dosis comparable a famotidina 40 mg dos veces por día en pacientes no sometidos a tratamiento antes o 20 mg dos veces por día en pacientes con experiencia en el tratamiento.
<i>Inhibidores de HMG-CoA reductasa:</i> atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ inhibidores de HMG-CoA reductasa	Para inhibidores de HMG-CoA reductasa que no están contraindicados con EVOTAZ, iniciar con la menor dosis recomendada y titular mientras se monitorea la seguridad [véase <i>Contraindicaciones</i>]. La dosis de rosuvastatina no debe exceder 10 mg/día.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones previstas

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
<i>Anticonceptivos hormonales:</i> (por ejemplo, progestina/estrógeno)	progestina y estrógeno: efectos desconocidos	No se dispone de datos para hacer recomendaciones sobre la coadministración de EVOTAZ y los anticonceptivos hormonales orales u otros. Se deben considerar formas no hormonales alternativas de anticoncepción.
<i>Inmunosupresores:</i> (por ejemplo, ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus)	↑ inmunosupresores	Se recomienda un monitoreo de la concentración terapéutica para estos inmunosupresores cuando son coadministrados con EVOTAZ.
<i>Beta-agonista inhalatorio:</i> salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración con salmeterol debido a un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas con salmeterol, que incluyen prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
<i>Esteroides inhalatorios/nasales:</i> budesonide, fluticasona y otros esteroides inhalatorios o nasales	↑ corticosteroides	No se recomienda la coadministración con corticosteroides inhalatorios o nasales que son metabolizados por CYP3A, a menos que el potencial beneficio para el paciente supere los riesgos. Considerar corticosteroides alternativos, en particular para el uso prolongado.
<i>Analgésicos narcóticos:</i> Para el tratamiento de la dependencia de opioides: buprenorfina, naloxona, metadona	buprenorfina o buprenorfina/naloxona: efectos desconocidos metadona: efectos desconocidos	Inicio de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona en pacientes que toman EVOTAZ: Titular cuidadosamente la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona hasta lograr el efecto deseado; usar la menor dosis inicial o de mantenimiento que sea posible. Inicio de EVOTAZ en pacientes que toman buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona: Se puede necesitar un ajuste de la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona. Monitorear para detectar signos y síntomas clínicos.
fentanilo	↑ fentanilo	Cuando EVOTAZ se coadministra con fentanilo, se recomienda un cuidadoso monitoreo de los efectos terapéuticos y adversos del fentanilo (que incluyen depresión respiratoria potencialmente fatal).
tramadol	↑ tramadol	Cuando EVOTAZ se coadministra con tramadol, se puede necesitar una menor dosis de tramadol.
<i>Neurolépticos:</i> (por ejemplo, perfenazina, risperidona, tioridazina)	↑ neurolépticos	Se puede necesitar una disminución de la dosis de los neurolépticos que son metabolizados por CYP3A o CYP2D6 cuando se coadministran con EVOTAZ.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones previstas

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
<p><i>Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE-5):</i> avanafil, sildenafil, tadalafilo, vardenafil</p>	<p>↑ inhibidores de PDE-5</p>	<p>No se recomienda la coadministración con avanafil, debido a que no se ha establecido un régimen posológico seguro y efectivo de avanafil. La coadministración con EVOTAZ puede causar un aumento de las reacciones adversas asociadas con el inhibidor de PDE-5, que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo.</p> <p>Uso de inhibidores de PDE-5 para la hipertensión arterial pulmonar (PAH):</p> <p>El <u>sildenafil</u>, cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (PAH), está contraindicado con EVOTAZ [véase <i>Contraindicaciones</i>].</p> <p><u>Tadalafilo</u>: Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafilo con EVOTAZ:</p> <p>Inicio de tadalafilo en pacientes que toman EVOTAZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Para los pacientes que recibieron EVOTAZ durante al menos una semana, iniciar tadalafilo a razón de 20 mg una vez por día. Aumentar a 40 mg una vez por día, según la tolerabilidad individual. <p>Inicio de EVOTAZ en pacientes que toman tadalafilo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Evitar el uso de tadalafilo cuando se inicia EVOTAZ. Interrumpir el tadalafilo al menos 24 horas antes de comenzar EVOTAZ. Al menos una semana después de comenzar EVOTAZ, reiniciar el tadalafilo a razón de 20 mg una vez por día. Aumentar a 40 mg una vez por día, según la tolerabilidad individual. <p>Pacientes que pasan de atazanavir coadministrado con ritonavir a EVOTAZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mantener la dosis de tadalafilo. <p>Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil:</p> <p><u>Sildenafil</u>: Reducir la dosis a 25 mg cada 48 horas, con mayor monitoreo de reacciones adversas.</p> <p><u>Tadalafilo</u>: Reducir la dosis a 10 mg cada 72 horas, con mayor monitoreo de reacciones adversas.</p> <p><u>Vardenafil</u>: Reducir la dosis a no más de 2,5 mg cada 72 horas, con mayor monitoreo de reacciones adversas.</p>
<p><i>Inhibidores de la bomba de protones (PPI):</i> (por ejemplo, omeprazol)</p>	<p>↓ atazanavir</p>	<p>En pacientes sin tratamiento previo, administrar EVOTAZ como mínimo 12 horas después de la administración del PPI. La dosis del PPI no debe exceder una dosis comparable a omeprazol 20 mg por día.</p> <p>En pacientes tratados anteriormente, no se recomienda la coadministración de EVOTAZ con PPI.</p>

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones previstas

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
<i>Sedantes/hipnóticos:</i> buspirona, diazepam, zolpidem y midazolam administrado por vía parenteral	↑ sedantes/hipnóticos	Midazolam administrado por vía parenteral: La coadministración se debe realizar en un contexto que garantice un estrecho monitoreo clínico y un manejo médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se deberá considerar una reducción de la dosis de midazolam, en especial si se administra más de una dosis única de midazolam. El uso concomitante con midazolam oral y triazolam está contraindicado [véase Contraindicaciones]. Con otros sedantes/hipnóticos que son metabolizados por CYP3A, puede ser necesaria una reducción de dosis, y se recomienda el monitoreo clínico.

^a Para obtener una magnitud de las interacciones, véase *Farmacología Clínica, Tabla 7.*

Fármacos sin interacciones observadas o predeterminadas con los componentes de EVOTAZ

Sobre la base de perfiles metabólicos conocidos, no se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre EVOTAZ y acetaminofeno, atenolol, dapsona, fluconazol, trimetoprima/sulfametoxazol o azitromicina [véase *Farmacología Clínica, Tabla 7*].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría B

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de EVOTAZ en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, EVOTAZ sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. No administrar EVOTAZ a pacientes embarazadas con experiencia en el tratamiento que toman un antagonista del receptor H₂ y/o tenofovir DF durante el segundo o tercer trimestre. Véase la información sobre prescripción de atazanavir para obtener datos de los ensayos clínicos sobre el uso de atazanavir coadministrado con ritonavir en el embarazo.

Síntesis del riesgo

Atazanavir coadministrado con ritonavir ha sido evaluado en un número limitado de mujeres durante el embarazo y el post-parto. Los datos disponibles en humanos y animales sugieren que atazanavir no aumenta el riesgo de defectos graves de nacimiento en general, en comparación con la tasa de referencia.

Se han producido casos de síndrome de acidosis láctica, a veces fatal, e hiperlactatemia asintomática en mujeres embarazadas que usaron atazanavir en combinación con análogos nucleósidos. Los análogos nucleósidos se asocian con un mayor riesgo de síndrome de acidosis láctica.

La hiperbilirrubinemia se produce con frecuencia en pacientes que toman atazanavir, incluidas mujeres embarazadas. Todos los lactantes, incluidos neonatos expuestos a atazanavir en el útero, deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa durante los primeros días de vida.

Datos en animales

Atazanavir: En estudios de reproducción en animales, no hubo evidencia de teratogenicidad en la cría de los animales a niveles de exposición sistémica al fármaco (AUC) de 0,7 veces (en conejos) a 1,2 veces (en ratas) respecto de aquellos observados con la dosis clínica humana (300 mg/día de atazanavir coadministrado con 100 mg/día de ritonavir). En los estudios de desarrollo pre- y post-natal realizados en ratas, atazanavir causó pérdida de peso corporal o supresión del aumento de peso en la cría de los animales a una exposición materna al fármaco (AUC) 1,3 veces la exposición humana a esta dosis clínica. Sin embargo, también se produjo toxicidad materna a este nivel de exposición.

Cobicistat: Los estudios en animales no han demostrado evidencia de teratogenicidad ni efecto sobre la función reproductiva. En la cría de hembras ratas y conejas tratadas con cobicistat durante la preñez, no hubo efectos toxicológicamente significativos sobre los criterios de valoración del desarrollo. Las exposiciones en el nivel en el que no se observan efectos adversos (NOAEL) embrio-fetal en ratas y conejos fueron 1,4 y 3,3 veces, respectivamente, mayores que la exposición en humanos con la dosis diaria recomendada de 150 mg.

Lactancia

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH. Se desconoce si el atazanavir o cobicistat están presentes en la leche humana. Debido al potencial de transmisión del VIH y al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se debe indicar a las madres que no amamenten a sus hijos.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de EVOTAZ en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad. No se recomienda el uso de atazanavir, y por ende EVOTAZ, en pacientes de menos de 3 meses de edad debido al riesgo de kernicterus.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos con los componentes de EVOTAZ no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad y más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, se debe tener una apropiada precaución en la administración y el monitoreo de EVOTAZ en pacientes geriátricos, que reflejan la mayor frecuencia de

disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otras terapias farmacológicas [véase *Farmacología Clínica*].

Deterioro renal

No se recomienda el uso de EVOTAZ en pacientes con experiencia en el tratamiento contra el VIH que presentan enfermedad renal en estado terminal tratada con hemodiálisis [véase *Posología/Dosis y administración, Advertencias y Precauciones, y Farmacología Clínica*].

Deterioro hepático

No se recomienda el uso de EVOTAZ en pacientes con deterioro hepático [véase *Posología/Dosis y administración, Advertencias y precauciones, y Farmacología Clínica*].

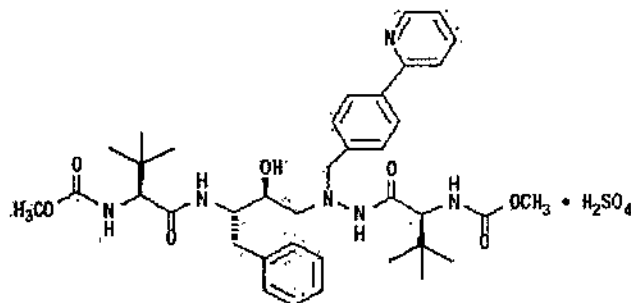
SOBREDOSIS

Por favor, dirigirse al final de este prospecto para encontrar la información en caso de Sobredosis.

DESCRIPCIÓN

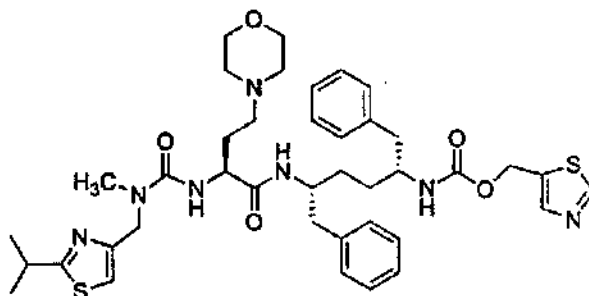
EVOTAZ™ es un comprimido recubierto combinado de dosis fija para administración oral que contiene los ingredientes activos atazanavir y cobicistat. El atazanavir es un inhibidor de proteasa del VIH-1. El cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo de las enzimas del citocromo P450 (CYP) de la familia CYP3A. Los comprimidos recubiertos de EVOTAZ contienen 341,70 mg de sulfato de atazanavir, equivalente a 300 mg de atazanavir base y 294,12 mg de cobicistat en dióxido de silicio, equivalente a 150 mg de cobicistat base, así como los siguientes ingredientes inactivos en el núcleo: croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, glicolato sódico de almidón y ácido esteárico. Los comprimidos están recubiertos con un material de recubrimiento que contiene los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa, óxido de hierro rojo, talco, dióxido de titanio y triacetina.

Atazanavir: El atazanavir está presente como la sal de sulfato. El nombre químico del sulfato de atazanavir es éster dimetílico del ácido (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecandioico, sulfato (1:1). Su fórmula molecular es $C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$, que corresponde a un peso molecular de 802,9 (sal del ácido sulfúrico). El peso molecular de la base libre es de 704,9. El sulfato de atazanavir tiene la siguiente fórmula estructural:



El sulfato de atazanavir es un polvo cristalino entre blanco y amarillo pálido. Es levemente soluble en agua (4-5 mg/mL, equivalente de base libre), con un pH de solución saturada en agua de aproximadamente 1,9 a 24±3°C.

Cobicistat: El nombre químico del cobicistat es [(2*R*,5*R*)-5-[[[(2*S*)-2-[(metil{2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}carbamoyl)amino]-4-(morfolin-4-il)butanoil]amino]-1,6-difenilhexan-2-il]carbamato de 1,3-tiazol-5-ilmetilo. Su fórmula molecular es C₄₀H₅₃N₇O₅S₂, y su peso molecular es de 776,0. Tiene la siguiente fórmula estructural:



El cobicistat es adsorbido sobre dióxido de silicio. El cobicistat sobre dióxido de silicio es un sólido entre blanco y amarillo pálido, con una solubilidad de 0,1 mg/mL en agua a 20°C.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

EVOTAZ es una combinación de dosis fija del fármaco antirretroviral contra el VIH-1, atazanavir, y el inhibidor de CYP3A, cobicistat [véase *Microbiología*].

Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Atazanavir: El efecto de atazanavir 400 mg y 800 mg sin un inhibidor de CYP3A sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio de QT randomizado, de dosis múltiples, con control de placebo, de cruce en tres períodos, realizado en 72 individuos sanos. A una dosis de 800 mg, atazanavir no prolongó el intervalo QTc en grado clínicamente relevante. Se observó prolongación del intervalo PR en pacientes que recibieron atazanavir en el mismo estudio. El cambio máximo medio (±SD) en el intervalo PR a partir del valor predosis fue de 24 (±15) mseg para atazanavir 400 mg (n=65) en comparación con 13 (±11) mseg para el placebo (n=67). Las

prolongaciones del intervalo PR en este estudio fueron asintomáticas. Las exposiciones a atazanavir en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{tau}) observadas en este estudio con voluntarios sanos superaron aquellas observadas en pacientes tratados con atazanavir coadministrado con cobicistat. Existe una cantidad limitada de información sobre el potencial de una interacción farmacodinámica en humanos entre atazanavir y otros fármacos que prolongan el intervalo PR del electrocardiograma [véase *Advertencias y Precauciones*].

En 1793 pacientes infectados con el VIH que recibieron regímenes antirretrovirales, la prolongación de QTc fue comparable en los regímenes de atazanavir y del comparador. Ningún individuo sano o paciente infectado con el VIH tratado con atazanavir de los ensayos clínicos tuvo un intervalo QTc >500 mseg [véase *Advertencias y Precauciones*].

Cobicistat: El efecto de cobicistat 250 mg (1,7 veces la dosis de EVOTAZ) y 400 mg (2,7 veces la dosis de EVOTAZ) sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio de QT total randomizado, de dosis única, con control de placebo y agente activo (moxifloxacina 400 mg), de cruce en cuatro períodos, realizado en 48 individuos sanos. A una dosis 2,7 veces mayor a la dosis de EVOTAZ, el cobicistat no prolongó el intervalo QTc en grado clínicamente relevante. Se observó prolongación del intervalo PR en pacientes que recibieron cobicistat en el mismo estudio. La diferencia media máxima (límite de confianza superior del 95%) en PR a partir del placebo luego de la corrección basal fue de 9,5 (12,1) mseg para la dosis de 250 mg y de 20,2 (22,8) mseg para la dosis de 400 mg de cobicistat.

Efectos sobre la creatinina sérica

El efecto de cobicistat sobre la creatinina sérica fue investigado en un ensayo en pacientes con función renal normal ($eGFR \geq 80$ mL/min, N=12) y deterioro renal entre leve y moderado ($eGFR$ 50-79 mL/min, N=18). Se observó un cambio estadísticamente significativo en la tasa de filtración glomerular estimada, calculada por el método de Cockcroft-Gault ($eGFR_{CG}$) desde la condición basal, luego de 7 días de tratamiento con cobicistat 150 mg entre pacientes con función renal normal ($-9,9 \pm 13,1$ mL/min) y deterioro renal entre leve y moderado ($-11,9 \pm 7,0$ mL/min). No se observaron cambios estadísticamente significativos en $eGFR_{CG}$ en comparación con la condición basal para pacientes con función renal normal o deterioro renal entre leve y moderado 7 días después de discontinuado el cobicistat. La tasa de filtración glomerular real, determinada por la eliminación del fármaco sonda iohexol, no se vio alterada desde la condición basal luego del tratamiento con cobicistat en pacientes con función renal normal y deterioro renal entre leve y moderado, lo cual indica que el cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina, reflejado como una reducción de $eGFR_{CG}$, sin afectar la tasa de filtración glomerular real [véase *Advertencias y Precauciones*].

Farmacocinética

Un comprimido de EVOTAZ proporcionó exposición a atazanavir comparables (intervalos de confianza del 90% dentro d 80%-125%) a una cápsula de atazanavir (300 mg) más un comprimido de cobicistat (150 mg) luego de la administración de una dosis única con una comida liviana a individuos sanos (N=62).

La actividad de cobicistat como inhibidor de CYP3A para aumentar las concentraciones sistémicas de atazanavir fue evaluada en el subestudio de farmacocinética (N=48) del estudio 114, en el cual los pacientes infectados con el VIH-1 recibieron atazanavir 300 mg coadministrado con cobicistat 150 mg o atazanavir 300 mg coadministrado con ritonavir 100 mg, ambos en combinación con emtricitabina/tenofovir DF. Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de atazanavir coadministrado con cobicistat fueron comparables con aquellos observados con ritonavir, como se muestra en la Tabla 6 [véase Estudios Clínicos].

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos (media±SD) de atazanavir en el subestudio de farmacocinética del estudio 114

Parámetro	Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF (n=22)	Atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF (n=26)
AUC (µg•h/mL)	46,13 ±26,18	47,59 ±24,38
C _{máx} (µg/mL)	3,91 ±1,94	4,76 ±1,94
C _{tau} (µg/mL)	0,80 ± 0,72	0,85 ± 0,72

Absorción

Atazanavir: El atazanavir es rápidamente absorbido, con una mediana de T_{máx} de aproximadamente 3,5 horas luego de múltiples dosis diarias de atazanavir 300 mg con cobicistat 150 mg en pacientes infectados con el VIH.

Cobicistat: En un ensayo en el cual se indicó a los pacientes que tomaran atazanavir y cobicistat en forma concomitante junto con alimento, la mediana del T_{máx} de cobicistat fue de aproximadamente 3,0 horas post-dosis. Los valores de C_{máx}, AUC_{tau} y C_{tau} de cobicistat en estado estacionario (media±SD) fueron 1,5±0,5 µg/mL, 11,1±4,5 µg•hr/mL y 0,05±0,07 µg/mL, respectivamente (n=22).

Efecto de los alimentos

La administración de una dosis única de EVOTAZ con una comida liviana (336 kcal, 5,1 g de grasas, 9,3 g de proteínas) dio como resultado un aumento del 42% en la C_{máx} de atazanavir, un aumento del 28% en el AUC de atazanavir, un aumento del 31% en la C_{máx} de cobicistat, y un aumento del 24% en el AUC de cobicistat en relación con el estado de ayunas. La administración de una dosis única de EVOTAZ con una comida de alto contenido graso (1.038 kcal, 59 g de grasas, 37 g de proteínas) dio como resultado una reducción del 14% en la C_{máx} de atazanavir, sin cambios en el AUC de atazanavir o en las concentraciones a cobicistat (C_{máx}, AUC) respecto del estado de ayunas. La concentración de atazanavir de 24 horas luego de una comida de alto contenido graso aumentó aproximadamente 23% debido a la absorción retardada; la mediana del T_{máx} aumentó de 2,0 a 3,5 horas.

Distribución

Atazanavir: El atazanavir se une en un 86% a las proteínas del suero humano, y la unión a las proteínas es independiente de la concentración.

Cobicistat: El cobicistat se une en un 97% a 98% a las proteínas del plasma humano, y la relación media sangre a plasma fue de aproximadamente 0,5.

Metabolismo

Atazanavir: El atazanavir es extensamente metabolizado en los seres humanos por CYP3A. Otras vías menores de biotransformación para el atazanavir o sus metabolitos fueron glucuronidación, N-dealquilación, hidrólisis y oxigenación con deshidrogenación.

Cobicistat: El cobicistat es metabolizado por CYP3A, y en menor grado por las enzimas CYP2D6, y no sufre glucuronidación.

Eliminación

Atazanavir: El promedio de la vida media de eliminación de atazanavir en voluntarios sanos (n=62) y adultos infectados con el VIH (n=13) fue de aproximadamente 7,5 horas en estado estacionario, luego de una dosis única de EVOTAZ con una comida liviana.

Cobicistat: La mediana de la vida media plasmática terminal de cobicistat luego de la administración es de aproximadamente 3 a 4 horas. Con la administración de una dosis única de [¹⁴C] cobicistat luego de múltiples dosis de cobicistat durante 6 días, el 86,2% y el 8,2% de la dosis administrada fue excretado en la materia fecal y la orina, respectivamente.

Poblaciones específicas

Deterioro renal

EVOTAZ no se recomienda para usar en adultos con experiencia en el tratamiento del VIH que padecen enfermedad renal en estadio terminal tratada con hemodiálisis [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Atazanavir: En pacientes sanos, la eliminación renal del atazanavir inalterado fue de aproximadamente el 7% de la dosis administrada. Atazanavir ha sido estudiado en pacientes adultos con deterioro renal severo (n=20), incluidos aquellos en hemodiálisis, a múltiples dosis de 400 mg una vez por día. La $C_{m\acute{a}x}$ media de atazanavir fue 9% menor, el AUC fue 19% mayor, y la $C_{m\acute{i}n}$ fue 96% mayor en pacientes con deterioro renal severo no sometidos a hemodiálisis (n=10), en comparación con pacientes de similar edad, peso y género con una función renal normal. En una sesión de diálisis de 4 horas, se eliminó el 2,1% de la dosis administrada. Cuando se administró atazanavir antes o después de la hemodiálisis (n=10), las medias geométricas para $C_{m\acute{a}x}$, AUC y $C_{m\acute{i}n}$ fueron aproximadamente 25% a 43% menores en comparación con los pacientes con una función renal normal. Se desconoce el mecanismo de este descenso.

Cobicistat: Se llevó a cabo un estudio de la farmacocinética del cobicistat en individuos no infectados con el VIH-1 que presentaban deterioro renal severo (clearance de creatinina estimado inferior a 30 mL/min). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la

farmacocinética del cobicistat entre los pacientes con deterioro renal severo y los individuos sanos [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Deterioro hepático

EVOTAZ no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático, y no se recomienda usar en pacientes con deterioro hepático [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Atazanavir: El atazanavir es metabolizado principalmente y eliminado por el hígado. Se prevén mayores concentraciones de atazanavir en pacientes con una función hepática moderada o severamente deteriorada.

Cobicistat: El cobicistat es metabolizado principalmente y eliminado por el hígado. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del cobicistat entre pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B) e individuos sanos. El efecto del deterioro hepático severo (Child-Pugh Clase C) sobre la farmacocinética del cobicistat no ha sido estudiado [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Género y edad

Atazanavir: No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes debido a la edad o el género.

Cobicistat: No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre hombres y mujeres para el cobicistat.

Evaluación de interacciones medicamentosas

El atazanavir ha demostrado *in vivo* no inducir su propio metabolismo, ni incrementar la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por CYP3A. En un estudio de dosis múltiples, atazanavir disminuyó la relación urinaria de 6 β -OH cortisol endógeno a cortisol en comparación con la condición basal, lo cual indica que no se indujo producción de CYP3A.

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa para EVOTAZ o para atazanavir coadministrado con cobicistat. Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con cobicistat y desipramina, digoxina y efavirenz. Los estudios de interacción medicamentosa de cobicistat coadministrado con elvitegravir incluyeron rosuvastatina y rifabutina. Los efectos de cobicistat sobre la exposición de los fármacos coadministrados se sintetizan en la Tabla 7. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, véase *Interacciones Medicamentosas*.

Tabla 7: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para los fármacos coadministrados en presencia de cobicistat^a

Fármaco coadministrado	Dosis/ cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/ cronograma de cobicistat	Relación (intervalo de confianza del 90%) de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin cobicistat; Sin efecto=1,00		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}

Tabla 7: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para los fármacos coadministrados en presencia de cobicistat^a

Fármaco coadministrado	Dosis/cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/cronograma de cobicistat	Relación (intervalo de confianza del 90%) de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin cobicistat; Sin efecto=1,00		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
desipramina	Dosis única de 50 mg (n=8)	150 mg QD (n=8)	1,24 (1,08, 1,44)	1,65 (1,36, 2,02)	NC
digoxina	Dosis única de 0,5 mg (n=22)	150 mg QD (n=22)	1,41 (1,29, 1,55)	1,08 (1,00, 1,17)	NC
efavirenz	Dosis única de 600 mg (n=17)	150 mg QD (n=17)	0,87 (0,80, 0,94)	0,93 (0,89, 0,97)	NC
rifabutina	150 mg una vez cada 2 días (n=12)	150 mg QD ^b (n=12)	1,09 (0,98, 1,20) ^c 25-O-desacetil-rifabutina 4,84 ^c (4,09, 5,74)	0,92 (0,83, 1,03) ^c 25-O-desacetil-rifabutina 6,25 ^c (5,08, 7,69)	0,94 (0,85, 1,04) ^c 25-O-desacetil-rifabutina 4,94 ^c (4,04, 6,04)
rosuvastatina	Dosis única de 10 mg (n=10)	Dosis única de 150 mg ^b (n=10)	1,89 (1,48, 2,42)	1,38 (1,14, 1,67)	1,43 ^d (1,08, 1,89)

^a Todos los estudios de interacción se llevaron a cabo en voluntarios sanos.

^b El estudio se realizó en presencia de 150 mg de elvitegravir.

^c Comparación basada en rifabutina 300 mg QD.

^d El parámetro es C_{última}.

NC = no calculado.

Microbiología

Mecanismo de acción

EVOTAZ es una combinación de dosis fija de atazanavir (ATV) y el inhibidor de CYP3A, cobicistat. ATV es un inhibidor de proteasa (PI) del VIH-1 azapéptido que inhibe selectivamente el procesamiento virus-específico de las poliproteínas virales Gag y Gag-Pol en células infectadas con el VIH-1, con lo cual previene la formación de viriones maduros. El cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo del citocromo P450 3A (CYP3A). La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por parte del cobicistat aumenta la exposición sistémica del sustrato de CYP3A atazanavir.

Actividad antiviral en cultivo celular

El atazanavir exhibe actividad anti-VIH-1 con una concentración efectiva del 50% media (valor de EC₅₀) en ausencia de suero humano de 2 a 5 nM contra una variedad de aislados del VIH-1 de

laboratorio y clínicos cultivados en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos, células CEM-SS y células MT-2. El ATV tiene actividad contra el virus VIH-1 Grupo M de subtipos A, B, C, D, AE, AG, F, G y J aislados en cultivo celular. El ATV tiene una actividad variable contra aislados del VIH-2 (1,9-32 nM), con valores de EC₅₀ por sobre los valores de EC₅₀ de aislados fallidos. Los estudios de actividad antiviral con una combinación de dos fármacos con ATV no mostraron antagonismo en cultivo celular con NNRTI (delavirdina, efavirenz y nevirapina), PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), NRTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina), el inhibidor de fusión del VIH-1 enfuvirtida y dos compuestos usados en el tratamiento de la hepatitis viral, adefovir y ribavirina, sin mayor citotoxicidad.

Cobicistat no inhibe la proteasa del VIH-1 recombinante en un ensayo de bioquímica y no tiene actividad antiviral detectable en cultivo celular contra el VIH-1, VHB o VHC. La actividad antiviral en cultivo celular de fármacos antirretrovirales contra el VIH-1 seleccionados no resultó antagonizada por el cobicistat.

Resistencia

En cultivo celular: Se han seleccionado aislados de VIH-1 con menor susceptibilidad a ATV en cultivo celular, obtenidos de pacientes tratados con ATV o atazanavir coadministrado con ritonavir. Se seleccionaron aislados del VIH-1 con una susceptibilidad de 93 a 183 veces menor a ATV de tres cepas virales diferentes en cultivo celular a los 5 meses. Las sustituciones en estos virus VIH-1 que contribuyeron a la resistencia a ATV incluyen I50L, N88S, I84V, A71V y M46I. También se observaron cambios en los sitios de escisión de proteasa luego de la selección del fármaco. Los virus recombinantes que contenían la sustitución I50L sin otras sustituciones importantes de PI presentaron deterioro del crecimiento y mayor susceptibilidad en cultivo celular a otros PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir). Las sustituciones I50L e I50V presentaron resistencia selectiva a ATV y amprenavir, respectivamente, y no parecieron tener resistencia cruzada.

Estudios clínicos: La resistencia a EVOTAZ es impulsada por atazanavir, ya que cobicistat carece de actividad antiviral. Para obtener las sustituciones completas asociadas con resistencia a atazanavir, remítase a la información completa sobre prescripción de atazanavir.

Estudios clínicos de pacientes no tratados previamente que recibieron atazanavir 300 mg coadministrado con cobicistat 150 mg: En un análisis de pacientes con fracaso del tratamiento que recibieron atazanavir coadministrado con cobicistat en el estudio 114 hasta la Semana 48, se dispuso de datos genotípicos evaluables de aislados apareados de condición basal y fracaso del tratamiento para 11 de los 12 fracasos virológicos de este grupo (3%, 11/344). Entre los 11 pacientes, 2 desarrollaron la sustitución de resistencia asociada con emtricitabina M184V. Ningún paciente desarrolló la sustitución de resistencia asociada con tenofovir K65R ni ninguna sustitución de resistencia primaria asociada con inhibidores de proteasa. En el grupo de ritonavir, se disponía de datos genotípicos evaluables para los 12 fracasos virológicos (3%, 12/348), y ningún paciente tuvo resistencia emergente a ninguno de los componentes del régimen.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre PI. Los análisis fenotípicos y genotípicos en condición basal de aislados clínicos de ensayos clínicos con ATV en pacientes con experiencia en el uso de PI demostraron que los aislados con resistencia cruzada a múltiples PI presentaban resistencia cruzada a ATV. Más del 90% de los aislados con sustituciones que incluían I84V o G48V eran resistentes a ATV. Más del 60% de los aislados que contenían L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/L o un cambio en V82 eran resistentes a ATV, y el 38% de los aislados que contenían una sustitución D30N además de otros cambios eran resistentes a ATV. Los aislados resistentes a ATV también presentaban resistencia cruzada a otros PI, con >90% de los aislados 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 PI que desarrollaron la sustitución I50L además de otras sustituciones asociadas con resistencia a PI también mostraron resistencia cruzada a otros PI.

Las sustituciones de resistencia a PI según la definición de la Sociedad Internacional sobre el SIDA (IAS), según su número y tipo, pueden conferir una respuesta virológica reducida a atazanavir. Sírvase remitirse a la sección "Genotipo/ fenotipo basal y análisis del resultado virológico" de la información completa sobre prescripción de atazanavir.

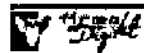
TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro 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 hallaron aumentos relacionados con el fármaco en el número de adenomas hepatocelulares en las hembras con 360 mg/kg/día. La exposición sistémica al fármaco (AUC) en el NOAEL en las hembras (120 mg/kg/día) fue 2,8 veces y en los machos (80 mg/kg/día) 2,9 veces mayor que aquellas en humanos a la dosis clínica (300 mg/día de atazanavir coadministrado con 100 mg/día de ritonavir, pacientes no embarazadas). En el estudio con ratas, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores con dosis de hasta 1200 mg/kg/día, para las cuales el AUC fue 1,1 veces (machos) o 3,9 veces (hembras) aquellas medidas en humanos a la dosis clínica.

Cobicistat: En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en dosis de hasta 50 y 100 mg/kg/día (machos y hembras, respectivamente). Las a cobicistat a estas dosis fueron aproximadamente 7 veces (machos) y 16 veces (hembras), respectivamente, la exposición sistémica en humanos a la dosis terapéutica diaria. En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo de cobicistat en ratas, se observó una mayor incidencia de adenomas y/o carcinomas de células foliculares en la glándula tiroidea con dosis de 25 y 50 mg/kg/día en machos, y de 30 mg/kg/día en hembras. Los hallazgos en células foliculares se consideran específicos de la rata, consecuencia de la inducción de enzimas microsomales hepáticas y del desequilibrio hormonal tiroideo, y no son relevantes para los humanos. A las mayores dosis evaluadas en el estudio de



carcinogenicidad en ratas, las concentraciones sistémicas fueron aproximadamente 2 veces la exposición sistémica en humanos a la dosis terapéutica diaria.

Mutagénesis

Atazanavir: El atazanavir dio positivo en un ensayo de clastogenicidad *in vitro* que usó linfocitos humanos primarios, en ausencia y presencia de activación metabólica. El atazanavir dio negativo en el ensayo de mutación inversa Ames *in vitro*, en los ensayos de micronúcleos y reparación de ADN *in vivo* en ratas, y en el ensayo de daño al ADN *in vivo* en duodeno de rata (ensayo Comet).

Cobicistat: El cobicistat no fue genotóxico en el ensayo bacteriano de mutación inversa (ensayo Ames), de linfoma de ratón o micronúcleo de rata.

Deterioro de la fertilidad

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

Cobicistat: El cobicistat no afectó la fertilidad en ratas machos ni hembras a concentraciones diarias (AUC) aproximadamente 3 veces mayores que las concentraciones en humanos a la dosis diaria recomendada de 150 mg. La fertilidad fue normal en la cría de las ratas expuestas diariamente desde antes del nacimiento (*in utero*) hasta la madurez sexual a concentraciones diarias (AUC) aproximadamente similares a las concentraciones humanas con la dosis diaria recomendada de 150 mg.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de atazanavir coadministrado con cobicistat fueron evaluadas en un ensayo randomizado, a doble ciego, con control de agente activo (estudio 114) en pacientes infectados con el VIH-1 que no habían sido tratado previamente, con una depuración de creatinina estimada en condición basal superior a 70 mL/min (N=692). En el estudio 114, los pacientes fueron randomizados en una proporción 1:1 para recibir atazanavir 300 mg coadministrado con cobicistat 150 mg una vez por día o atazanavir 300 mg coadministrado con ritonavir 100 mg una vez por día. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con 300 mg de tenofovir DF y 200 mg de emtricitabina una vez por día, administrados en un único comprimido. La randomización se estratificó por nivel de ARN del VIH-1 al momento de la selección (≤ 100.000 copias/mL o >100.000 copias/mL).

La edad promedio de los pacientes fue 37 años (rango: 19-70); el 83% eran hombres, el 60% eran blancos, el 18% eran negros y el 12% eran asiáticos. El nivel plasmático medio de ARN del VIH-1 en condición basal fue de 4,8 log₁₀ copias/mL (rango: 3,2-6,4). El recuento medio de células CD4+ en condición basal fue de 352 células/mm³ (rango: 1-1455), y el 17% tuvo recuentos de células CD4+ ≤ 200 células/mm³. El 40% de los pacientes tenía una carga viral basal >100.000 copias/mL.

En la Tabla 8 se presentan los resultados virológicos del estudio 114 hasta la Semana 48. En el estudio 114, el aumento medio desde la condición basal en el recuento de células CD4+ a la Semana 48 fue de 213 células/mm³ en pacientes que recibieron atazanavir coadministrado con cobicistat, y de 219 células/mm³ en pacientes que recibieron atazanavir coadministrado con ritonavir.

Tabla 8: Resultados virológicos del tratamiento randomizado del Estudio 114 en adultos infectados con el VIH-1 que no recibieron tratamiento anteriormente en la Semana 48^a

	Atazanavir 300 mg coadministrado con cobicistat 150 mg (una vez por día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n=344)	Atazanavir 300 mg coadministrado con ritonavir 100 mg + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n=348)
ARN del VIH-1 <50 copias/mL	85%	87%
Diferencia de tratamiento	-2,2% (IC del 95% = -7,4%, 3,0%)	
ARN del VIH-1 ≥50 copias/mL ^b	6%	4%
Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48	9%	9%
Discontinuaron el fármaco del estudio debido a EA o muerte ^c	6%	7%
Discontinuaron el fármaco del estudio debido a otras razones y última medición disponible de ARN del VIH-1 <50 copias/mL ^d	3%	2%

^a La ventana de la Semana 48 es entre el Día 309 y el 378 (inclusive).

^b Incluye pacientes que tenían ≥50 copias/mL en la ventana de la Semana 48 pacientes que discontinuaron el estudio temprano debido a falta o pérdida de eficacia; pacientes que discontinuaron por razones distintas de un evento adverso, la muerte, o falta o pérdida de eficacia y que al momento de la discontinuación tenían un valor viral de ≥50 copias/mL.

^c Incluye pacientes que discontinuaron el estudio debido a un evento adverso o la muerte en cualquier punto temporal desde el Día 1 hasta la ventana de plazo, si esto resultó en la ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada. No se reportaron muertes en el Estudio 114.

^d Incluye pacientes que discontinuaron el estudio por razones distintas de un evento adverso, la muerte, o falta o pérdida de eficacia (por ejemplo, retiro del consentimiento, pérdida de contacto durante el seguimiento, etc.).

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cada comprimido recubierto de EVOTAZTM contiene 341,70 mg de sulfato de atazanavir, equivalente a 300 mg de atazanavir base y 294,12 mg de cobicistat en dióxido de silicio, equivalente a 150 mg de cobicistat base. Los comprimidos recubiertos de EVOTAZ son

ovalados, biconvexos, de color rosa, y tienen grabado "3641" de un lado y son lisos del otro. Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos, un desecante de gel de sílice, y cuenta con un cierre a prueba de niños.

Conserve los comprimidos recubiertos de EVOTAZ a una temperatura no mayor de 30°C (15°C - 30°C). Mantener el envase bien cerrado.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Véase FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

La etiqueta del producto incluye una advertencia para pacientes y médicos: **AVISO:** Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con EVOTAZ™.

Informe a los pacientes que EVOTAZ no constituye una cura para la infección por el VIH y que pueden seguir experimentando enfermedades asociadas con la infección por el VIH, que incluyen infecciones oportunistas. Informe a los pacientes que las disminuciones sostenidas de los niveles plasmáticos de ARN del VIH se asocian con un riesgo reducido de progresión al SIDA y la muerte. Aconseje a los pacientes que permanezcan bajo el cuidado de un profesional médico cuando usan EVOTAZ.

Advierta a los pacientes que deben evitar aquellas acciones que pueden diseminar la infección por VIH a otras personas.

- **No compartir ni reutilizar agujas u otros equipos de inyección.**
- **No compartir artículos de uso personal que puedan tener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.**
- **No tener ningún tipo de actividad sexual sin protección.** Siempre practicar el sexo seguro usando un preservativo de látex o poliuretano para reducir la probabilidad de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.
- **No amamantar.** No se sabe si EVOTAZ puede pasar a su bebé a través de la leche materna, y si puede dañar al bebé. Además, las madres con VIH no deben amamantar debido a que el VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Instrucciones de dosis

Indique a los pacientes que tomen EVOTAZ con alimento todos los días y que tomen otro tratamiento antirretroviral concomitante según les fuera recetado.

Informe a los pacientes que EVOTAZ siempre debe usarse en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Indique a los pacientes que no discontinúen la terapia sin consultar con su médico.

Advierta a los pacientes no omitir una dosis de EVOTAZ, pero que si lo hacen, deben seguir las guías a continuación:

- Si se omite una dosis de EVOTAZ durante 12 horas o menos, tomar la dosis omitida de EVOTAZ de inmediato y tomar la siguiente dosis de EVOTAZ en el horario habitual.
- Si se omite una dosis de EVOTAZ durante más de 12 horas, esperar y tomar la siguiente dosis en el horario habitual. Si se omite una dosis de EVOTAZ, no se debe duplicar la siguiente.

Advertir a los pacientes o cuidadores que llamen al médico o farmacéutico si tienen alguna pregunta.

Interacciones medicamentosas

EVOTAZ puede interactuar con algunos fármacos; por lo tanto, informar a los pacientes acerca del potencial de interacciones medicamentosas serias con EVOTAZ, y que algunos fármacos no deben tomarse junto con EVOTAZ, o algunos fármacos pueden requerir un cambio de dosis. Indique a los pacientes que reporten a su médico acerca del uso de cualquier otro medicamento de venta bajo receta o de venta libre, o productos a base de hierbas, en particular la hierba de San Juan.

Advierta a los pacientes que reciben un inhibidor de PDE5 y EVOTAZ que pueden correr mayor riesgo de sufrir eventos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo, y que informe de inmediato cualquier síntoma a su médico.

Informe a los pacientes que el Sildenafil (cuando es usado para tratar la hipertensión arterial pulmonar) está contraindicado con EVOTAZ, y que se requieren ajustes de dosis cuando se usa EVOTAZ con Vardenafil o Sildenafil (usados para tratar la disfunción eréctil) o Tadalafilo (usado para tratar la hipertensión arterial pulmonar o la disfunción eréctil).

Instruir a las pacientes que usan anticonceptivos hormonales que utilicen medidas anticonceptivas adicionales o alternativas no hormonales durante el tratamiento con EVOTAZ, ya que no se dispone de datos para hacer recomendaciones sobre el uso de anticonceptivos hormonales y atazanavir coadministrado con cobicistat.

Anormalidades de la conducción cardíaca

Informe a los pacientes que EVOTAZ puede producir cambios en el electrocardiograma (por ejemplo, prolongación del intervalo PR). Indique a los pacientes que consulten a su médico si experimentan síntomas tales como mareos o aturdimiento.

Erupción

Informe a los pacientes que se han reportado casos de erupción leves sin otros síntomas con el uso de atazanavir. Estas erupciones desaparecen dentro de las dos semanas sin cambios en el tratamiento. Sin embargo, informe a los pacientes que ha habido reportes de reacciones dermatológicas severas (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y erupciones dérmicas tóxicas) con el uso de atazanavir. Advierta a los pacientes que procuren una evaluación médica de inmediato si desarrollan signos o síntomas de reacciones dérmicas severas o reacciones de hipersensibilidad (que incluyen, entre otras, erupción severa o erupción

acompañada por fiebre, malestar general, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis o edema facial).

Nefrolitiasis y coleditiasis

Informe a los pacientes que se han informado casos de cálculos renales y/o biliares con el uso de atazanavir. Algunos pacientes con cálculos renales y/o biliares han debido ser hospitalizados para recibir tratamiento adicional, y algunos presentaron complicaciones.

Hiperbilirrubinemia

Informe a los pacientes que se han producido elevaciones asintomáticas de la bilirrubina indirecta en pacientes que recibían atazanavir, uno de los componentes de EVOTAZ. Informe a los pacientes que esto puede ir acompañado de un tono amarillento en la piel o la parte blanca del ojo, y que se puede considerar una terapia antirretroviral alternativa en caso de que el paciente tenga preocupaciones de tipo estético.

Redistribución de grasa

Informe a los pacientes que se puede producir redistribución o acumulación de grasa corporal en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluidos inhibidores de proteasa, y que aún se desconoce la causa y los efectos a largo plazo para la salud de estas afecciones.

SOBREDOSIS

El tratamiento de la sobredosis de EVOTAZ debe consistir en medidas de respaldo generales, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y ECG, y observaciones del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico para la sobredosis de EVOTAZ. Dado que atazanavir es extensamente metabolizado en el hígado, y tanto atazanavir como cobicistat presentan una alta unión a las proteínas plasmáticas, es poco probable que EVOTAZ sea eliminado en grado significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Atazanavir: La experiencia humana de sobredosis aguda con atazanavir es limitada. Una única sobredosis auto administrada de 29,2 g de atazanavir en un paciente infectado con el VIH (73 veces la dosis recomendada de 400 mg de atazanavir administrado sin un inhibidor de CYP3A) se asoció con bloqueo bifascicular asintomático y prolongación del intervalo PR. Estos eventos se resolvieron espontáneamente. Con dosis de atazanavir que causan altas exposiciones a atazanavir, se puede observar ictericia debido a hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) (sin cambios asociados en los análisis de la función hepática) o prolongación del intervalo PR [véase *Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica*].

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: _____

Fabricado por Patheon Inc., 111 Consumers Dr., Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5.

Envasado y Acondicionado por Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East
Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.

Importado por: BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101,
piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Disp. N° _____

Fecha de última revisión: _____

Fabricado por:

Patheon Inc.

111 Consumers Dr.

Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5

Envasado y Acondicionado por:

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East

Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU

EVOTAZ™ es una marca de Bristol-Myers Squibb Company

[PI Print code: TBD]



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.
Junio 2015



MARQUEZ Adolfo Marcelo
Co Director Técnico
Bristol Myers Squibb Argentina s.r.l
30538058056



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ETIQUETA

EVOTAZ™
ATAZANAVIR - COBICISTAT
300 mg - 150 mg
Comprimidos recubiertos

Para Uso Oral

Ingerir con alimentos.

Nota para el farmacéutico: No cubrir el recuadro de AVISO con etiquetas de la farmacia.

AVISO: Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con EVOTAZ™.

30 Comprimidos recubiertos

No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta.

Cada comprimido recubierto contiene 341,70 mg de sulfato de atazanavir, equivalente a 300 mg de atazanavir base y 294,12 mg de cobicistat en dióxido de silicio, equivalente a 150 mg de cobicistat base; excipientes c.s.

Información Adicional: Ver inserto/prospecto.

Conserve a una temperatura no mayor de 30°C (15°C - 30°C). Mantenga el envase bien cerrado. Su venta requiere receta médica. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Argentina: Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud. Cert. N° _____. Venta bajo receta archivada.

Fabricado por: Patheon Inc., 111 Consumers Dr.,
Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5.

Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers
Squibb Company, 4601 Highway 62 East,
Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.

Lote:

Fabr.:

Exp.:

LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

MARQUEZ Adolfo Marcelo
Co Director Técnico
Bristol Myers Squibb Argentina s.r.l
30538058056



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO – ESTUCHE

EVOTAZ™
ATAZANAVIR - COBICISTAT
300 mg - 150 mg
Comprimidos recubiertos

Para Uso Oral

Ingerir con alimentos.

Nota para el farmacéutico: No cubrir el recuadro de AVISO con etiquetas de la farmacia.

AVISO: Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con EVOTAZ™

30 Comprimidos recubiertos

No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta. No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos.

Cada comprimido recubierto contiene 341,70 mg de sulfato de atazanavir, equivalente a 300 mg de atazanavir base y 294,12 mg de cobicistat en dióxido de silicio, equivalente a 150 mg de cobicistat base. Excipientes: ácido esteárico, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica y Opadry rosado. Opadry rosado contiene: hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, talco y óxido de hierro rojo.

Conserve a una temperatura no mayor de 30°C (15°C - 30°C). Mantenga el envase bien cerrado. Su venta requiere receta médica. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Información Adicional: Ver inserto/prospecto.

Argentina: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°_____. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Fabricado por: Patheon Inc., 111 Consumers Dr.,
Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5.
Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers
Squibb Company, 4601 Highway 62 East,
Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Lote:
Fabr.:
Exp.:



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



MARQUEZ Adolfo Marcelo
Co Director Técnico
Bristol Myers Squibb Argentina s.r.l
30538058056



9 de diciembre de 2015

DISPOSICIÓN N° 10511

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57833

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000150-15-3

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ATAZANAVIR 300 mg COMO ATAZANAVIR SULFATO 341,7 mg - COBICISTAT 150 mg COMO
COBICISTAT (EN DIOXIDO DE SILICIO) 294,12 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

637639

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 1192

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



BARLARO Claudia Alicia
Bioquímica
Dirección de Gestión de
Información Técnica
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 04 DE DICIEMBRE DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 10511

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57833

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Representante en el país: BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

N° de Legajo de la empresa: 7206

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EVOTAZ

Nombre Genérico (IFA/s): ATAZANAVIR - COBICISTAT

Concentración: 300 mg - 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

ATAZANAVIR 300 mg COMO ATAZANAVIR SULFATO 341,7 mg - COBICISTAT 150 mg
COMO COBICISTAT (EN DIOXIDO DE SILICIO) 294,12 mg

Excipiente (s)

ACIDO ESTEARICO 16,8 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 181,8 mg NÚCLEO 1
GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 26,4 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 20,4 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 8,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 126,63 mg NÚCLEO 2
CROSCARMELOSA SODICA 22,5 mg NÚCLEO 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 6,75 mg NÚCLEO 2
OPADRY ROSA 03K14499 31,5 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO QUE CONTIENE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Otras condiciones de conservación: CONSERVE LAS TABLETAS/COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE EVOTAZ A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C. MANTENER EL ENVASE BIEN CERRADO.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Clasificación farmacológica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVOTAZ™ (atazanavir - cobicistat) está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos. Limitación de uso: El uso de EVOTAZ en pacientes con tratamiento previo debe estar guiado por el número de sustituciones de resistencia primarias a inhibidores de proteasa en condición basal.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	111 CONSUMERS DRIVE	- ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	4601 HIGHWAY 62, MT. VERNON	- INDIANA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	4601 HIGHWAY 62, MT. VERNON	- INDIANA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Cáseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.	1547/12-3666/12	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON	REPÚBLICA ARGENTINA
--	-----------------	--------------------	--------------	------------------------

País de origen de elaboración: Estados Unidos (Estados Unidos de América) -
Canadá (Canadá)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América) -
Canadá (Canadá)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la
fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000150-15-3



LOPEZ Rogello Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA