República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1024-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-92213220-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-92213220-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA SRL representante en el país de BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY, solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EVOTAZ / ATAZANAVIR - COBICISTAT, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ATAZANAVIR (COMO ATAZANAVIR SULFATO 341,7 mg) 300 mg - COBICISTAT (COMO COBICISTAT (EN DIÓXIDO DE SILICIO) 294,12 mg) 150 mg; aprobada por Certificado Nº 57833.

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

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA SRL representante en el país de BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EVOTAZ / ATAZANAVIR - COBICISTAT, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ATAZANAVIR (COMO ATAZANAVIR SULFATO 341,7 mg) 300 mg - COBICISTAT (COMO COBICISTAT (EN DIÓXIDO DE SILICIO) 294,12 mg) 150 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-07005741-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-07006181-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-07006598-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-07007050-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57833, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-92213220-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.02 08:51:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.02 08:51:46 -03:00

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO– 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°57.833. 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: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East,
Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN 12153

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Lote:
Fabr.:
Exp.:

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-07005741-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 31 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-92213220 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:37:53 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:37:53 -03:00

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

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° 57.833. Venta bajo receta archivada.
Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin unanueva receta médica.
Importado por:
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6º, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

Fabricado por: Patheon Inc., 111 Consumers Dr., Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5.
Envasado y Acondicionado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East,
Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.

Lote:
Fabr.:
Exp.:

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-07006181-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 31 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-92213220 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:38:42 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:38:42 -03:00

Bristol-Myers Squibb

Prospecto 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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana Patricia Gelpo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

2020-00006698-APN-DERMAMNMT

INDICACIONES Y USO

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

Limitaciones 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

Pruebas de Laboratorio a Realizar Antes del Inicio y Durante el Tratamiento con Evotaz

Pruebas renales

Se deben realizar pruebas de laboratorio renales en todos los pacientes antes de iniciar EVOTAZ, las cuales deben continuar durante el tratamiento con EVOTAZ. Las pruebas de laboratorio renales deben incluir depuración estimada de creatinina, creatinina sérica y análisis de orina con examen microscópico *[véase Advertencias y Precauciones]*. Cobicistat disminuye la depuración estimada de creatinina debido 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, y monitorear rutinariamente estos valores de durante el tratamiento *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Pruebas Hepáticas

Se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas en pacientes con enfermedad hepática subyacente antes de iniciar EVOTAZ, las cuales deben continuar durante el tratamiento con EVOTAZ *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Dosis Recomendada

EVOTAZ es un producto combinado 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 junto con alimentos *[véase Farmacología Clínica]*. Administrar EVOTAZ junto con otros agentes antirretrovirales *[véase Interacciones Medicamentosas]*.

Cuando se coadministra con antagonistas del receptor H_2 o inhibidores de la bomba de protones, puede ser necesario separar las dosis *[véase Interacciones Medicamentosas]*.

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]*.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

EVOTAZ coadministrado con tenofovir DF no se recomienda en pacientes con una depuración de creatinina estimada por debajo de 70 mL/min. No se recomienda la coadministración de EVOTAZ y tenofovir DF en combinación con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico *[véase Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].*

No Recomendado en Pacientes con Cualquier Grado de Deterioro Hepático

EVOTAZ no se recomienda en pacientes con cualquier grado de 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:

- 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 EVOTAZ *[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 adrenorreceptor 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.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Potencial de menores concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
MN. 12153

Tabla 1: Fármacos que están Contraindicados con EVOTAZ

Clase farmacológica	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con EVOTAZ	Comentario clínico
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.
	Pimozida	Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Benzodiacepinas	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 benzodiacepinas. 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.
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	Elbasvir/grazoprevir	Pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT debido a un significativo aumento de las concentraciones plasmáticas de grazoprevir causadas por la inhibición de OATP1B1/3.
	Glecaprevir/pibrentasvir	Pueden aumentar el riesgo de elevación de ALT debido a un aumento de las concentraciones de glecaprevir y pibrentasvir.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	La coadministración de productos que contienen hierba de San Juan y EVOTAZ puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Tabla 1: Fármacos que están Contraindicados con EVOTAZ

Clase farmacológica	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con EVOTAZ	Comentario clínico
Inhibidores de HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluida rabdomiólisis.
Anticonceptivos hormonales	Drospirenona/etinil estradiol	Potencial aumento de las concentraciones de drospirenona, que puede causar hiperpotasemia.
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 (PDE-5)	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 anormalidades en la conducción auriculoventricular (AV) fueron asintomáticas y generalmente se limitaron a bloqueo AV de primer grado. Ha habido reportes de bloqueo AV de segundo grado y otras anormalidades 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 en estos pacientes *[véase Farmacología Clínica]*.

Reacciones Dérmicas Severas

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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

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 un ensayo clínico de más de 144 semanas (N=692), 10 pacientes (2,9%) tratados con atazanavir coadministrado con cobicistat y tenofovir DF y 11 pacientes (3,2%) tratados con atazanavir coadministrado con ritonavir y tenofovir DF discontinuaron el fármaco del estudio debido a un evento adverso renal. Siete de los 10 pacientes (2,0% en general) del grupo de cobicistat presentaron hallazgos de laboratorio consistentes con tubulopatía renal proximal que condujeron a la discontinuación del fármaco del estudio, en comparación con 7 de 11 pacientes (2,0% en general) en el grupo de ritonavir. Un paciente del grupo de cobicistat presentaba deterioro renal

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

basal (por ejemplo, depuración de creatinina estimada de menos de 70 mL/min). Los hallazgos de laboratorio en estos 7 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.

Enfermedad Renal Crónica

Se ha informado enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el VIH tratados con atazanavir, con o sin ritonavir, durante la vigilancia posterior a la comercialización. Los informes incluyeron casos probados por biopsia de nefritis intersticial granulomatosa asociada con el depósito de cristales de atazanavir en el parénquima renal. Considerar alternativas a EVOTAZ en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal o con enfermedad renal preexistente. Deben realizarse pruebas de laboratorio renales (que incluyan creatinina sérica, depuración estimada de creatinina y análisis de orina con examen microscópico) en todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con EVOTAZ y continuar con dichas pruebas durante el tratamiento con EVOTAZ. Se recomienda la consulta con especialistas en el caso de pacientes que presenten anormalidades de laboratorio renales confirmadas mientras toman EVOTAZ. En pacientes con enfermedad renal progresiva, se puede considerar la interrupción de EVOTAZ *[véase Posología/Dosis y Administración y Reacciones Adversas]*.

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 subyacentes por virus de la 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 de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben EVOTAZ, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A.

El inicio de medicamentos que inhiben o inducen CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de EVOTAZ, respectivamente.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Las mayores concentraciones de EVOTAZ 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.

Las menores concentraciones de EVOTAZ pueden conducir a:

- 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 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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12193

largo plazo para pacientes que experimentan elevaciones persistentes de la bilirrubina total mayores a 5 veces el límite superior del rango normal (LSN). 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 jiroveci* 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 pude 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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN 12163

REACCIONES ADVERSAS

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

- anormalidades 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]*
- enfermedad renal crónica *[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 basa en los datos de la Semana 144 de un ensayo de Fase 3, el Estudio 114, en el cual 692 pacientes infectados con el VIH-1 y sin experiencia en el tratamiento con antirretrovirales recibieron:

- atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF (N=344), o
- atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF (N=348).

Las reacciones adversas más comunes (Grados 2-4) y reportadas en >5% de los pacientes en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat fueron ictericia (6%) y erupción (5%).

La proporción de pacientes del estudio que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, independientemente de su severidad, fue del 11% 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 el Estudio 114.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Tabla 2: **Reacciones Adversas[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 el Estudio 114 (Análisis de la Semana 144)**

	Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF (n=344)	Atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF (n=348)
Ictericia	6%	3%
Erupción[b]	5%	4%
Ictericia ocular	4%	2%
Náuseas	2%	2%
Diarrea	2%	1%
Cefalea	2%	1%

Error! Bookmark not defined. 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.

Reacciones Adversas Menos Comunes

A continuación se enumeran reacciones adversas de severidad al menos moderada (≥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: vómitos, dolor abdominal superior

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rabdomiólisis

Trastornos psiquiátricos: depresión, sueños anormales, insomnio

Trastornos renales y urinarios: nefropatía, síndrome de Fanconi adquirido, nefrolitiasis

Anormalidades de Laboratorio

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

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 el Estudio 114 (Análisis de la Semana 144)**

Anormalidad en los parámetros de laboratorio	144 semanas Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF (n=344)	144 semanas Atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF (n=348)
Bilirrubina total (>2,5 × LSN)	73%	66%
Creatina quinasa (≥10,0 × LSN)	8%	9%
Glóbulos rojos en orina (hematuria) (>75 glóbulos rojos/HPF)	6%	3%
ALT (>5,0 × LSN)	6%	3%
AST (>5,0 × LSN)	4%	3%
GGT (>5,0 × LSN)	4%	2%
Amilasa sérica[a] (>2,0 x LSN)	4%	2%
Glucosa en orina (glucosuria ≥1000 mg/dl)	3%	3%
Neutrófilos (<750/mm^3)	3%	2%
Glucosa sérica (hiperglucemia) (≥250 mg/dl)	2%	2%

Error! Bookmark not defined. 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=46) y en el grupo de atazanavir coadministrado con ritonavir (N=35) fue 7% y 3%, 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 el Estudio 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 (±SD) en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) mediante el método de Cockcroft-Gault al cabo de 144 semanas de tratamiento fue de −15,1 ± 16,5 mL/min en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat y de −8,0 ± 16,8 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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

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 el Estudio 114 (Análisis de la Semana 144)**

	Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF		Atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF	
	Condición basal mg/dl	Semana 144 cambio desde la condición basal[a]	Condición basal mg/dl	Semana 144 cambio desde la condición basal[a]
Colesterol total (en ayunas)	163 [N=219]	+11 [N=219]	165 [N=227]	+13 [N=227]
Colesterol HDL (en ayunas)	43 [N=218]	+7 [N=218]	43 [N=228]	+6 [N=228]
Colesterol LDL (en ayunas)	102 [N=218]	+11 [N=218]	104 [N=228]	+16 [N=228]
Triglicéridos (en ayunas)	130 [N=219]	+14 [N=219]	131 [N=227]	+14 [N=227]

[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 144, 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

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pignarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

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 H_2 junto con EVOTAZ *[véase Posología/Dosis y administración].*

Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

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 previstas en base a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos serios o pérdida del efecto terapéutico de EVOTAZ *[véase Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, y Farmacología Clínica].*

Tabla 5: Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas: Se Puede Recomendar una Alteración de la Dosis o el Rég Sobre la Base de Estudios de Interacciones Medicamentosas[a] o Interacci Previstas

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto[b] sobre la concentración	Comentario clínico
Agentes antirretrovirales para el VIH: Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa inversa (NRTI y NtRT		
Formulaciones de didanosina con sustancias buffer en cápsulas con recubrimiento entérico (EC)	↓ atazanavir ↓ didanosina	Se recomienda administrar EVOTAZ con alimento 2 horas antes o después de las formulaciones de didanosina con sustancias buffer. administración simultánea de didanosina EC y atazanavir con alim da por resultado una disminución de la exposición de didanosina. ende, EVOTAZ y didanosina EC se deben administrar a diferentes
tenofovir disoproxil fumarato	↓ atazanavir ↑ tenofovir	Los pacientes que reciben EVOTAZ y tenofovir deben ser monitor para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir *[véase Advertencias y Precauciones].*
Agentes antirretrovirales para el VIH: Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI)		
Para los NNRTI contraindicados, [véase Contraindicaciones].		

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN. 12130

Tabla 5: Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas: Se Puede Recomendar una Alteración de la Dosis o el Régim Sobre la Base de Estudios de Interacciones Medicamentosas[a] o Interaccion Previstas

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto[b] sobre la concentración	Comentario clínico
efavirenz	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↔ efavirenz	No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con efavirenz, y 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, y 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 ***Para los inhibidores de proteasa contraindicados, [véase Contraindicaciones].***		
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 Advertencias y Precauci*
Agentes antivirales para el VHC		
boceprevir simeprevir	atazanavir: efectos desconocidos boceprevir: efectos desconocidos ↑ simeprevir	No se dispone de datos sobre interacciones medicamentosas. No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con boceprevir o simeprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ voxilaprevir	No se recomienda la coadministración con EVOTAZ.
Otros agentes		
Antiácidos (sírvase ver también antagonistas del receptor H_2 e inhibidores de la bomba de protones a continuación)	↓ atazanavir	Con el uso concomitante, administrar con 2 horas de diferencia co mínimo.
Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina lidocaína (sistémica), disopiramida, flecainida mexiletina, propafenona	↑ antiarrítmicos	***Para los antiarrítmicos contraindicados, [véase Contraindicacio*** Se recomienda un monitoreo clínico tras la coadministración con antiarrítmicos.
digoxina	↑ digoxina	Cuando se coadministra EVOTAZ con digoxina, titular la dosis d digoxina y monitorear las concentraciones de digoxina.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MNP 12193

Tabla 5:	**Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas: Se Puede Recomendar una Alteración de la Dosis o el Régi Sobre la Base de Estudios de Interacciones Medicamentosas[a] o Interaccio Previstas**	
Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	**Efecto[b] sobre la concentración**	**Comentario clínico**
Antibacterianos (antibióticos macrólidos o cetólidos): claritromicina eritromicina telitromicina	↑ atazanavir ↑ cobicistat ↑ claritromicina ↑ eritromicina ↑ telitromicina	Considerar antibióticos alternativos.
Agentes antineoplásicos: (por ejemplo, dasatinib, nilotinib, vinblastina, vincristina)	↑ agentes antineoplásicos	Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un ajuste del interv dosis de dasatinib o nilotinib tras la coadministración con EVOTA Consultar la información completa sobre prescripción de dasatinib nilotinib para obtener instrucciones posológicas. En el caso de vincristina y vinblastina, monitorear para detectar ef secundarios hematológicos o gastrointestinales.
Anticoagulantes:		
apixaban, rivaroxaban	↑ apixaban ↑ rivaroxaban	No se recomienda el uso concomitante de apixaban o rivaroxaban EVOTAZ.
dabigatran etexilato	↑ dabigatran	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 dab para obtener recomendaciones de dosis para dabigatran etexilato c se coadministra con inhibidores de P-gp.
warfarina	warfarina: efecto desconocido	Monitorear la Relación Normalizada Internacional (INR) cuando s coadministra con warfarina.
Anticonvulsivantes:		***Para los anticonvulsivos contraindicados [véase Contraindicacio***
Anticonvulsivantes con efectos de inducción de CYP3A que NO están contraindicados (por ejemplo, eslicarbazepina, oxcarbazepina)	↓ atazanavir ↓ cobicistat	Considerar una terapia anticonvulsivante o antirretroviral alternati evitar potenciales cambios en las exposiciones. Si es necesaria la coadministración, monitorear la falta o pérdida de respuesta virol
Anticonvulsivantes que son metabolizados por CYP3A (por ejemplo, clonazepam)	↑ clonazepam	Se recomienda el monitoreo clínico de los anticonvulsivantes con coadministración con EVOTAZ.
Otros anticonvulsivantes (por ejemplo, lamotrigina)	lamotrigina: efectos desconocidos	Se recomienda monitorear las concentraciones de lamotrigina con coadministración con EVOTAZ.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Tabla 6: **Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas Se Puede Recomendar una Alternativa de la Rosa o el Régimen Sobre la Base de Estudios de Interacciones Medicamentosas o Interacciones Por Ésta**

Clase de fármaco concomitante: Fármaco específico	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Antiretrovirales: Inhibidores	↓ darunavir ↓ fosamprenavir ↓ saquinavir ↓ tipranavir ↑ ritonavir	Para los coadministrados: consulte Ritonavir, Prolongación del QT. Se recomienda una reducción de la dosis de ritonavir de base al 50% (por ejemplo, 150 mg cada dos días o 100 mg por mañana). Se sugiere un seguimiento estrecho para detectar posibles reacciones adversas con ritonavir, que incluyen neuropatía periférica.
Antipsicótico: quetiapina	↑ quetiapina	Para los antipsicóticos coadministrados, lleve Contraindicaciones. Inicio de LYNOTAZ en pacientes que toman quetiapina: Considerar una terapia antipsicótica alternativa para evitar cambios en la exposición a quetiapina. Si es requisito la coadministración, reducir la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitorear el paciente en busca de reacciones adversas asociadas con quetiapina. Remítase a la información sobre prescribir dosis de quetiapina para obtener recomendaciones sobre el manejo de reacciones adversas. Inicio de quetiapina en pacientes que toman LYNOTAZ: Remítase a la información sobre prescripción de quetiapina para obtener la dosis inicial y la información de dosificación de quetiapina.
Anticoagulantes: cumarínicos (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumón, tecnicumarina)	↑ cumarínicos	Puede requerirse una disminución de la dosis de los anticoagulantes que son metabolizados por CYP2A y CYP3A cuando se coadministran con LYNOTAZ.
Bloqueadores de canales de calcio: bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, felodipina, nifedipina y verapamilo)	↑ bloqueadores del canal de calcio	Se recomienda un monitoreo clínico cuando se coadministran bloqueadores que son metabolizados por CYP3A junto con LYNOTAZ.
Corticoesteroides: corticoesteroides de metabolismo y otros corticoesteroides	↓ ulipristal acetato ↓ cobicistat ↑ corticoesteroides	Se recomienda al monitoreo clínico por ECS para la coadministración con bloqueadores del canal de calcio que son metabolizados por CYP3A. El uso con ulipristal con corticoesteroides que inducen CYP3A puede reducir la eficacia de ulipristal terapéutico de LYNOTAZ y el desarrollo de resistencia al mismo. Se debe considerar corticoesteroides alternativos. La coadministración con corticoesteroides que son metabolizados por CYP3A, en particular el uso prolongado, puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos, incluidos síndrome de Cushing y supresión adrenal. Los efectos del potencial beneficio del tratamiento versus el riesgo de sufrir efectos sistémicos adversos.

Tabla 5: **Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas: Se Puede Recomendar una Alteración de la Dosis o el Régi Sobre la Base de Estudios de Interacciones Medicamentosas[a] o Interaccio Previstas**

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto[b] sobre la concentración	Comentario clínico
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentán	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↑ bosentán	Inicio de bosentán en pacientes que toman EVOTAZ: Para los pacientes que han estado recibiendo EVOTAZ durante al m 10 días, comenzar el bosentán a razón de 62,5 mg una vez por día o por medio, según la tolerabilidad individual. Inicio de EVOTAZ en pacientes que toman bosentán: Discontinuar el bosentán al menos 36 horas antes de iniciar EVOT 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.
Antagonistas del receptor H_2 (H_2RA): (por ejemplo, famotidina)	↓ atazanavir	No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con tenofovir un H_2RA en pacientes con experiencia en el tratamiento. Administrar EVOTAZ ya sea al mismo tiempo o un mínimo de 10 luego de la dosis del H_2RA. La dosis del H_2RA no debe exceder u dosis comparable a famotidina 40 mg dos veces por día en paciente sometidos a tratamiento antes o 20 mg dos veces por día en pacien experiencia en el tratamiento.
Inhibidores de HMG-CoA reductasa: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ inhibidores de HMG-CoA reductasa	***Para inhibidores de HMG-CoA reductasa contraindicados, [véas Contraindicaciones].*** No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con atorvastat Para inhibidores de HMG-CoA reductasa que no están contraindic con EVOTAZ, iniciar con la menor dosis recomendada y titular m se monitorea la seguridad (por ejemplo, en caso de miopatía). Las recomendaciones posológicas con rosuvastatina son las siguientes La dosis de rosuvastatina no debe exceder 10 mg/día.
Anticonceptivos hormonales: (por ejemplo, progestina/estrógeno)	progestina y estrógeno: efectos desconocidos	***Para conocer los anticonceptivos hormonales contraindicados, Contraindicaciones.*** No se dispone de datos para hacer recomendaciones sobre la coadministración de EVOTAZ y los anticonceptivos hormonales otros. Se deben considerar formas no hormonales alternativas de anticoncepción.
Inmunosupresores: (por ejemplo, ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus)	↑ inmunosupresores	Se recomienda un monitoreo de la concentración terapéutica para inmunosupresores cuando son coadministrados con EVOTAZ.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Fugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Tabla 5:	**Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas: Se Puede Recomendar una Alteración de la Dosis o el Régi Sobre la Base de Estudios de Interacciones Medicamentosas[a] o Interaccio Previstas**	
Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	**Efecto[b] sobre la concentración**	**Comentario clínico**
Beta-agonista inhalatorio: salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración con salmeterol debido a un riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas con salme que incluyen prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquic sinusal.
Esteroides inhalatorios/ nasales: budesonide, fluticasona y otros esteroides inhalatorios o nasales	↑ corticosteroides	No se recomienda la coadministración con corticosteroides inhalat nasales que son metabolizados por CYP3A, a menos que el potenc beneficio para el paciente supere los riesgos. Considerar corticoste alternativos, en particular para el uso prolongado.
Analgésicos narcóticos: Para el tratamiento de la dependencia de opioides:	buprenorfina o buprenorfina/ naloxona: efectos desconocidos	***Inicio de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona en pacientes que toman EVOTAZ:*** Titular cuidadosamente la dosis de buprenorfina, buprenorfina/nal o metadona hasta lograr el efecto deseado; usar la menor dosis inic de mantenimiento que sea posible.
buprenorfina, naloxona, metadona	metadona: efectos desconocidos	***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 signc síntomas clínicos.
fentanilo	↑ fentanilo	Cuando EVOTAZ se coadministra con fentanilo, se recomienda u cuidadoso monitoreo de los efectos terapéuticos y adversos del fen (que incluyen depresión respiratoria potencialmente fatal).
tramadol	↑ tramadol	Cuando EVOTAZ se coadministra con tramadol, se puede necesit menor dosis de tramadol.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Tabla 5:	**Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas: Se Puede Recomendar una Alteración de la Dosis o el Régi Sobre la Base de Estudios de Interacciones Medicamentosas[a] o Interaccio Previstas**	
Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	**Efecto[b] sobre la concentración**	**Comentario clínico**
Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE-5): avanafil, sildenafil, tadalafilo, vardenafil	↑ inhibidores de PDE-5	***Para los inhibidores de PDE-5 contraindicados, [véase Contraindicaciones].*** No se recomienda la coadministración con avanafil, debido a que n 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 inclu hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo. ***Uso de inhibidores de PDE-5 para la hipertensión arterial pulmo (PAH):*** El sildenafil, cuando se usa para el tratamiento de la PAH, est contraindicado con EVOTAZ *[véase Contraindicaciones].* Tadalafilo: Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis par uso de tadalafilo con EVOTAZ: Inicio de tadalafilo en pacientes que toman EVOTAZ: o Para los pacientes que recibieron EVOTAZ durante a menos una semana, iniciar tadalafilo a razón de 20 m vez por día. Aumentar a 40 mg una vez por día, segú tolerabilidad individual. Inicio de EVOTAZ en pacientes que toman tadalafilo: o Evitar el uso de tadalafilo cuando se inicia EVOTA Interrumpir el tadalafilo al menos 24 horas antes d comenzar EVOTAZ. Al menos una semana despué comenzar EVOTAZ, reiniciar el tadalafilo a razón mg una vez por día. Aumentar a 40 mg una vez po según la tolerabilidad individual. Pacientes que pasan de atazanavir coadministrado con rit a EVOTAZ: o Mantener la dosis de tadalafilo. ***Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil:*** Sildenafil: Reducir la dosis a 25 mg cada 48 horas, con mayo monitoreo de reacciones adversas. Tadalafilo: Reducir la dosis a 10 mg cada 72 horas, con mayo monitoreo de reacciones adversas. Vardenafil: Reducir la dosis a no más de 2,5 mg cada 72 hora mayor monitoreo de reacciones adversas.
Inhibidores de la bomba de protones (PPI): (por ejemplo, omeprazol)	↓ atazanavir	En pacientes sin tratamiento previo, administrar EVOTAZ como m 12 horas después de la administración del PPI. La dosis del PPI n exceder una dosis comparable a omeprazol 20 mg por día. En pacientes tratados anteriormente, no se recomienda la coadministración de EVOTAZ con PPI.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Tabla 5:	Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas: Se Puede Recomendar una Alteración de la Dosis o el Régi Sobre la Base de Estudios de Interacciones Medicamentosas[a] o Interaccio Previstas	
Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	**Efecto[b] sobre la concentración**	**Comentario clínico**
Sedantes/hipnóticos: buspirona, diazepam, zolpidem y midazolam administrado por vía parenteral	↑ sedantes/hipnóticos	*Para los sedantes/hipnóticos contraindicados, [véase Contraindicaciones].* ***Midazolam administrado por vía parenteral:*** La coadministración debe realizar en un contexto que garantice un estrecho monitoreo c y un manejo médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/ sedación prolongada. Se deberá considerar una reducción de la dos 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, ser necesaria una reducción de dosis, y se recomienda el monitore clínico.

Error! Bookmark not defined. Para obtener una magnitud de las interacciones, *véase Farmacología Clínica, Tabla 7.*

[b] ↑ = Aumento, ↓ = Disminución, ↔ = Sin cambio.

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 (paracetamol), atenolol, dapsona, fluconazol, trimetoprima/sulfametoxazol o azitromicina *[véase Farmacología Clínica, Tabla 7].*

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del Riesgo

Los datos prospectivos sobre embarazos provenientes del Registro de Exposición a Antirretrovirales durante el Embarazo (APR) no son suficientes para evaluar adecuadamente el riesgo de defectos de nacimiento o aborto espontáneo. El uso de cobicistat en mujeres durante el embarazo no ha sido evaluado; sin embargo, el uso de atazanavir durante el embarazo ha sido evaluado en un número limitado de mujeres. La farmacocinética de EVOTAZ no ha sido evaluada en pacientes embarazadas. Los datos disponibles del APR no muestran diferencia en el riesgo de defectos de nacimiento graves generales para atazanavir en comparación con la tasa de referencia de defectos graves de nacimiento del 2,7% en una población de referencia de EE.UU. del Programa Metropolitano de Atlanta de Defectos Congénitos (MACDP) *[véase Datos].*

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

En los estudios de reproducción en animales, no se observó evidencia de resultados adversos del desarrollo luego de la administración oral de los componentes de EVOTAZ (atazanavir o cobicistat) a ratas y conejas preñadas *[véase Datos]*. Durante la organogénesis en ratas y conejos, las exposiciones a atazanavir (AUC) fueron similares a aquellas observadas con la dosis clínica humana (300 mg/día de atazanavir potenciado con 100 mg/día de ritonavir), mientras que las exposiciones fueron de hasta 1,4 veces (ratas) y 3,3 veces (conejos) las exposiciones humanas con la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 150 mg *[véase Datos]*.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de referencia de defectos de nacimiento, pérdida del embarazo u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de referencia estimado de defectos graves de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Ajuste de Dosis Durante el Embarazo y el Período Post-Parto

No se pueden hacer recomendaciones de dosis porque no es posible predecir la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de EVOTAZ a partir de estudios de otros productos que contienen atazanavir en mujeres embarazadas.

Reacciones Adversas Maternas

Atazanavir

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, que 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. Remítase a la información sobre prescripción de atazanavir para determinar el uso de atazanavir durante el embarazo.

Advierta a las mujeres embarazadas sobre los potenciales riesgos de síndrome de acidosis láctica e hiperbilirrubinemia.

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

Atazanavir

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. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para los lactantes recién nacidos. Remítase a la información sobre prescripción de atazanavir en cuanto al uso de atazanavir durante el embarazo.

Datos

Datos en Humanos

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12163

Atazanavir

Sobre la base de los informes prospectivos del APR preliminar de aproximadamente 1600 nacimientos vivos tras la exposición a regímenes que contenían atazanavir (incluidos 1037 nacimientos vivos de bebés expuestos en el primer trimestre y 569 expuestos en el segundo o tercer trimestre), no hubo diferencia en la tasa general de defectos de nacimiento para atazanavir (2,3%) en comparación con la tasa de referencia de defectos de nacimiento del 2,7% en la población de referencia de EE.UU. del MACDP. Sobre la base de los informes prospectivos del APR, la prevalencia de defectos de nacimiento entre los nacimientos vivos fue del 2,1% luego de la exposición a regímenes que contenían atazanavir durante el primer trimestre.

Cobicistat

Se ha reportado un número insuficiente de embarazos con exposición a cobicistat en el APR como para poder estimar la tasa de defectos de nacimiento.

Datos en Animales

Atazanavir

Atazanavir se administró por vía oral a ratas preñadas (a razón de 0, 200, 600 y 1920 mg/kg/día) y a conejas preñadas (a razón de 0, 4, 15 y 60 mg/kg/día) durante la organogénesis (los Días de Gestación 6 a 15 y 7 a 19, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embrio-fetal realizados con atazanavir a exposiciones (AUC) aproximadamente 1,2 veces mayores (ratas) y 0,7 veces mayores (conejos) que las exposiciones en humanos a la MRHD. En un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas, atazanavir fue administrado por vía oral en dosis de 0, 50, 220 y 1000 mg/kg/día del Día de Gestación 6 al Día Post-natal 20. A una dosis tóxica para la madre (1000 mg/kg/día), atazanavir causó pérdida de peso corporal o supresión del aumento de peso en la cría del animal a exposiciones al atazanavir (AUC) aproximadamente 1,3 veces mayores que las exposiciones en humanos a la MRHD.

Cobicistat

Cobicistat fue administrado por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 25, 50 y 125 mg/kg/día los Días de Gestación 6 a 17. Se observó toxicidad materna con 125 mg/kg/día, que se asoció con aumentos de las pérdidas post-implante y disminución del peso fetal. No se observaron malformaciones con dosis de hasta 125 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (AUC) con 50 mg/kg/día en hembras preñadas fueron 1,4 veces mayores que las exposiciones en humanos a la MRHD. En conejas preñadas, cobicistat se administró por vía oral en dosis de 0, 20, 50 y 100 mg/kg/día durante los Días de Gestación 7 a 20. No se observaron efectos maternos ni embrionarios/fetales con la dosis más alta de 100 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (AUC) con 100 mg/kg/día fueron 3,3 veces mayores que las exposiciones a la MRHD.

En un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas, cobicistat se administró por vía oral en dosis de 0, 10, 30 y 75 mg/kg desde el Día de Gestación 6 hasta el Día Post-natal 20, 21 ó 22. En dosis de 75 mg/kg/día de cobicistat, no se observó toxicidad materna ni en el desarrollo. Las exposiciones sistémicas (AUC) en esta dosis fueron 0,9 veces menores que las exposiciones a la MRHD.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Lactancia

Síntesis de los Riesgos

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH.

No hay información sobre los efectos de EVOTAZ en el lactante o en la producción de leche materna.

Atazanavir ha sido detectado en la leche materna humana. No se dispone de datos sobre los efectos de atazanavir sobre la producción de leche materna. Cobicistat está presente en la leche de las ratas *[véase Datos]*. No hay información acerca de la presencia de cobicistat en la leche materna humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido al potencial de (1) transmisión del VIH (en lactantes VIH-negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (en lactantes VIH-positivos), y (3) reacciones adversas en el lactante, se debe indicar a las mujeres que no amamanten a sus bebés.

Datos

Datos en Animales

Cobicistat: Durante el estudio de toxicología en el desarrollo pre- y post-natal en dosis de hasta 75 mg/kg/día, se midió una relación media de leche a plasma de cobicistat de hasta 1,9 dos horas después de la administración a ratas el Día de Lactancia 10.

Uso Pediátrico

Atazanavir, un componente de EVOTAZ, no se recomienda para usar en pacientes pediátricos de menos de 3 meses de edad debido al riesgo de kernicterus.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de EVOTAZ en pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad.

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]*.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN 12153

Deterioro Hepático

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

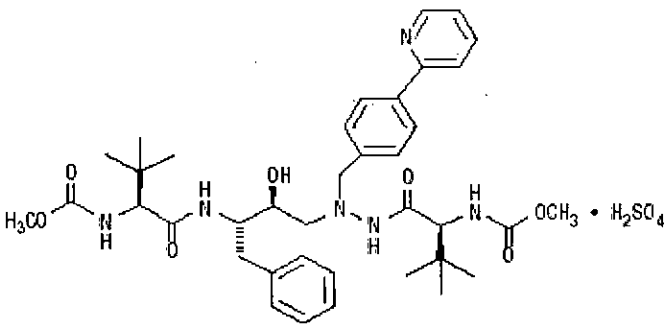
SOBREDOSIS

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 $C_{38}H_{52}N_6O_7 \bullet H_2SO_4$, 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.

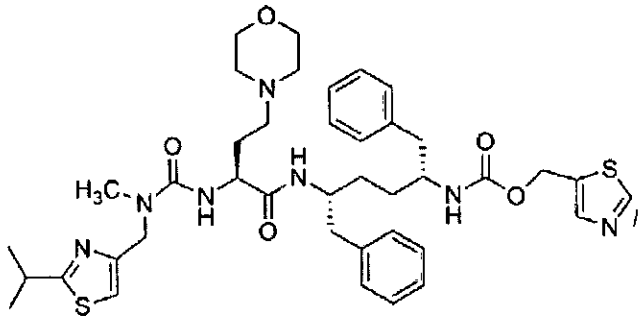
Cobicistat: El nombre químico del cobicistat es [(2*R*,5*R*)-5-{[(2*S*)-2-[(metil{[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}carbamoil)amino]-4-(morfolin-4-il)butanoil]amino}-1,6-difenilhexan-

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliese Garcia
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

1-2020-06005590-APN-DERMAMNMAT 76

2-il]carbamato de 1,3-tiazol-5-ilmetilo. Su fórmula molecular es $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$, 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: En un estudio intensivo de QT/QTc realizado en 72 individuos sanos, atazanavir 400 mg y 800 mg (la $C_{máx}$ fue 1,2 veces y 2,4 veces mayor que la $C_{máx}$ observada con la dosis recomendada de EVOTAZ, respectivamente) sin un inhibidor de CYP3A no prolongó el intervalo QTc en grado clínicamente relevante. Se observó una prolongación asintomática del intervalo PR en pacientes que recibieron atazanavir. El cambio máximo medio (±SD) en el intervalo PR a partir del valor predosis para atazanavir 400 mg (n=65), atazanavir 800 mg (n=66) y placebo (n=67) fue 24 (±15) mseg, 60 (±25) mseg y 13 (±11) mseg, respectivamente. Las exposiciones a atazanavir en estado estacionario ($C_{máx}$ 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 que contenían atazanavir y regímenes comparadores. 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: En un estudio intensivo de QT/QTc realizado en 48 individuos sanos, cobicistat 250 mg (1,7 veces la dosis recomendada de EVOTAZ) y 400 mg (2,7 veces la dosis recomendada de EVOTAZ) no prolongó el intervalo QTc en grado clínicamente relevante. Se observó una prolongación asintomática del intervalo PR en pacientes que recibieron cobicistat. La diferencia

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

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 ≥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±13,1 mL/min) y deterioro renal entre leve y moderado (−11,9±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

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

Las propiedades farmacocinéticas (PK) de los componentes de EVOTAZ (atazanavir 300 mg y cobicistat 150 mg) fueron evaluadas en voluntarios adultos sanos. Los resultados se sintetizan en la Tabla 6.

Tabla 6: Propiedades Farmacocinéticas de los Componentes de EVOTAZ

	Atazanavir	Cobicistat
Absorción		
Tmáx (h)	2,0	2,0
Efecto de una comida liviana (respecto al ayuno) Relación de AUC[b]	1,28 (1,17; 1,40)	1,24 (1,15; 1,34)
Efecto de una comida con alto contenido de grasas (respecto al ayuno) Relación de AUC[b]	0,96 (0,81; 1,13)	1,12 (1,01; 1,23)
Efecto de una comida liviana (respecto al ayuno) Relación de C24[b]	1,35 (1,22; 1,50)	ND

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Tabla 6: Propiedades Farmacocinéticas de los Componentes de EVOTAZ

	Atazanavir	Cobicistat
Efecto de una comida con alto contenido de grasas (respecto al ayuno) Relación de C24[b]	1,23 (1,02; 1,48)	ND
Distribución		
% de unión a proteínas plasmáticas humanas	86	~98
Fuente de los datos de unión a proteínas	*In vitro*	*In vitro*
Relación sangre a plasma	ND	0,5
Metabolismo		
Metabolismo	CYP3A (mayor) Glucuronidación, N-desalquilación, hidrólisis, oxigenación con deshidrogenación (menor)	CYP3A (mayor) CYP2D6 (menor)
Eliminación		
Principal vía de eliminación	Metabolismo	Metabolismo
t1/2 (h)	7,2[a] ND	3,5
% de la dosis excretada en la orina	ND	8,2[c]
% de la dosis excretada en la materia fecal		86,2[c]

[a] Luego de la dosificación de EVOTAZ en condiciones de ayuno.

[b] Los valores se refieren a la relación por media geométrica (con alimento / en ayunas) e (intervalo de confianza del 90%).

c Dosificación en estudio de balance de masas: cobicistat (administración de dosis única de [^{14}C] cobicistat luego de dosis múltiples de cobicistat durante seis días).

ND = no determinado.

La farmacocinética de atazanavir fue evaluada en pacientes infectados con el VIH-1 que recibieron atazanavir 300 mg coadministrado con cobicistat 150 mg en combinación con emtricitabina/tenofovir DF. Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de atazanavir coadministrado con cobicistat se muestran en la Tabla 7 *[véase Estudios Clínicos]*.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Director Técnico
MN: 12153

Tabla 7: 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)
AUC (µg•h/ml)	46,13 ± 26,18
$C_{máx}$ (µg/ml)	3,91 ± 1,94
C_{tau} (µg/ml)	0,80 ± 0,72

Poblaciones Específicas

Deterioro Renal

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 (n=20) con deterioro renal severo (depuración estimada de creatinina <30 ml/min, usando los niveles de creatinina urinaria de 24 horas y creatinina sérica), incluidos aquellos en hemodiálisis, a múltiples dosis de 400 mg una vez por día. La $C_{máx}$ media de atazanavir fue 9% menor, el AUC fue 19% mayor, y la $C_{mín}$ 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 $C_{máx}$, AUC y $C_{mín}$ fueron aproximadamente 25% a 43% menores en comparación con los pacientes con una función renal normal. Se desconoce el mecanismo de este descenso.

Cobicistat: No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del cobicistat entre pacientes con deterioro renal severo (depuración estimada de creatinina <30 ml/min, usando el método de Cockcroft-Gault) e individuos sanos *[véase Uso en Poblaciones Específicas].*

Deterioro Hepático

EVOTAZ no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático.

Atazanavir: Se prevén mayores concentraciones de atazanavir en pacientes con una función hepática moderada o severamente deteriorada.

Cobicistat: 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, Edad y Raza

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Atazanavir: No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de atazanavir en función de la edad o el género.

Cobicistat: No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat en función de la raza o el género.

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 6β-OH cortisol endógeno a cortisol en comparación con la condición basal, lo cual indica que no se indujo producción de CYP3A.

Los efectos de cobicistat sobre la exposición de los fármacos coadministrados se sintetizan en la Tabla 8.

Tabla 8: Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos para los Fármacos Coadministrados en Presencia de Cobicistat[a,b]

Nota: La información mencionada a continuación no es una lista completa de todos los datos disponibles sobre interacciones medicamentosas para las medicaciones concomitantes con regímenes que contienen cobicistat. Remítase a la información sobre prescripción para las medicaciones antirretrovirales administradas en combinación con cobicistat a fin de obtener información adicional sobre interacciones medicamentosas.

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
atorvastatina	Dosis única de 10 mg (n=16)	150 mg QD (n=16)	18,85[b] (13,53; 26.27)	9,22[b] (7,58; 11,22)
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)
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)
drospirenona/ etinil estradiol	Dosis única de drospirenona de 3 mg (n=14)	150 mg QD (n=14)	1,12[b] (1,05; 1,19)	2,30[b] (2,00; 2,64)
	Dosis única de etinil estradiol de 0,02 (n=14)	150 mg QD (n=14)	0,82[b] (0,76; 0,89)	0,78[b] (0,73; 0,85)
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)
rosuvastatina	Dosis única de 10 mg (n=16)	150 mg QD (n=16)	10,58[b] (8,72; 12,83)	3,42[b] (2,87; 4,07)

Error! Bookmark not defined. Todos los estudios de interacción se llevaron a cabo en voluntarios sanos.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

[b] Estudios de cobicistat realizados en presencia de atazanavir 300 mg.

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 EC_{50}) 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 EC_{50} por sobre los valores de EC_{50} 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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN 12153

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 144, se dispuso de datos genotípicos evaluables de aislados apareados de condición basal y fracaso del tratamiento de pacientes con un nivel de ARN del VIH-1 mayor o igual a 400 copias/ml para los 21 fracasos virológicos de este grupo (6%, 21/344). Entre los 21 pacientes, 3 desarrollaron la sustitución de resistencia asociada con emtricitabina M184V. Ningún paciente desarrolló la sustitución de resistencia asociada con tenofovir K65R o K70E, ni ninguna sustitución de resistencia primaria asociada con inhibidores de proteasa. En el grupo de ritonavir, se disponía de datos genotípicos evaluables para los 19 fracasos virológicos (5%, 19/348). Entre los 19 pacientes, 1 desarrolló la sustitución de resistencia asociada con emtricitabina M184V, sin sustituciones de resistencia asociadas con tenofovir o inhibidores de proteasa.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

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).

La exposición a cobicistat a estas dosis fueron aproximadamente 7 (machos) y 16 (hembras), respectivamente, la exposición sistémica en humanos a una dosis diaria terapéutica. 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 tiroides 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 exposiciones 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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN 12153

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 $\log_{10}$ copias/mL (rango: 3,2-6,4). El recuento medio de células CD4+ en condición basal fue de 352 células/mm^3 (rango: 1-1455), y el 17% tuvo recuentos de células CD4+ ≤200 células/mm^3. El 40% de los pacientes tenía una carga viral basal >100.000 copias/mL.

En la Tabla 9 se presentan los resultados virológicos del estudio 114 hasta la Semana 144. En el estudio 114, el aumento medio desde la condición basal en el recuento de células CD4+ a la Semana 144 fue de 281 células/mm^3 en pacientes que recibieron atazanavir coadministrado con cobicistat, y de 297 células/mm^3 en pacientes que recibieron atazanavir coadministrado con ritonavir.

Tabla 9: Resultados Virológicos del Tratamiento Randomizado del Estudio 114 en Adultos Infectados con el VIH-1 que No Recibieron Tratamiento Anteriormente en la Semana 144[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	72%	74%
Diferencia de tratamiento	−2,1% (IC del 95% = −8,7%; 4,5%)	
ARN del VIH-1 ≥50 copias/mL[b]	8%	5%
Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48	20%	21%
Discontinuaron el fármaco del estudio debido a EA o muerte[c]	11%	11%
Discontinuaron el fármaco del estudio debido a otras razones y última medición disponible de ARN del VIH-1 <50 copias/mL[d]	8%	10%

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Tabla 9: **Resultados Virológicos del Tratamiento Randomizado del Estudio 114 en Adultos Infectados con el VIH-1 que No Recibieron Tratamiento Anteriormente en la Semana 144[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)
Datos faltantes durante la ventana, pero no sobre el fármaco del estudio	<1%	<1%

[a] La ventana de la Semana 144 es entre el Día 967 y el 1050 (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 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. 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 AL PACIENTE

Instrucciones de Uso

Indique a los pacientes que tomen EVOTAZ con alimento todos los días y que EVOTAZ siempre debe usarse en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Informe a los pacientes que eviten omitir dosis, ya que esto puede conducir al desarrollo de resistencia, y que no discontinúen la terapia sin consultar con su médico.

Advierta a los pacientes que si omiten una dosis de EVOTAZ, deben tomarla lo antes posible y luego volver a su cronograma normal; sin embargo, si se saltea una dosis, el paciente no debe duplicar la siguiente dosis *[véase Posología/Dosis y Administración]*.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Interacciones Medicamentosas

EVOTAZ puede interactuar con muchos fármacos; por lo tanto, informar a los pacientes acerca del potencial de interacciones medicamentosas serias con EVOTAZ, y que algunos fármacos están contraindicados con EVOTAZ, y otros fármacos requieren un ajuste de la 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.

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 *[véase Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, e Interacciones Medicamentosas].*

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 *[véase Advertencias y Precauciones].*

Reacciones Dérmicas Severas

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) *[véase Advertencias y Precauciones].*

Enfermedad Renal Crónica

Informar a los pacientes que el tratamiento con EVOTAZ puede conducir al desarrollo de enfermedad renal crónica, e indicarles que deben mantener una adecuada hidratación mientras toman EVOTAZ *[véase Advertencias y Precauciones].*

Nefrolitiasis y Colelitiasis

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 *[véase Advertencias y Precauciones].*

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

BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliatello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN 12153

puede considerar una terapia antirretroviral alternativa en caso de que el paciente tenga preocupaciones de tipo estético *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Aconsejar a los pacientes que informen a su médico de inmediato acerca de cualquier síntoma de infección, ya que en algunos pacientes con infección avanzada por VIH (SIDA), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciado el tratamiento anti-VIH *[véase Advertencias y Precauciones]*.

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 *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Lactancia

Indique a las mujeres con infección por VIH-1 que no amamanten a su bebé ya que el VIH-1 puede pasar al bebé a través de la leche materna. Atazanavir, un componente de EVOTAZ, también se puede transmitir al bebé en la leche materna, y no se sabe si podría dañarlo *[véase Uso en Poblaciones Específicas]*.

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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57833

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

Envasado y Acondicionado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 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:

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

Marzo 2018

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-07006598-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 31 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-92213220 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:39:25 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:39:26 -03:00

Bristol-Myers Squibb

PROSPECTO 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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmaceutica
Director Técnico
MN 12153

- 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 Prospecto para obtener una lista completa de los ingredientes de EVOTAZ.
- está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos. EVOTAZ puede causar efectos secundarios serios potencialmente mortales o incluso la muerte cuando se usa junto con estos medicamentos:
  - alfuzosina
  - carbamazepina
  - cisaprida
  - colchicina, si usted tiene problemas de hígado o riñón
  - dronedarona clorhidrato
  - drospirenona/etinil estradiol
  - elbasvir/grazoprevir
  - medicamentos que contienen derivados del cornezuelo de centeno:
    - dihidroergotamina mesilato
    - ergotamina tartrato
    - metilergonovina
  - glecaprevir/pibrentasvir
  - indinavir
  - irinotecán
  - lovastatina
  - lurasidona
  - midazolam, cuando se toma por vía oral para sedación
  - nevirapina
  - fenobarbital
  - fenitoína
  - pimozida
  - ranolazina
  - rifampicina
  - sildenafil, cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)
  - simvastatina
  - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o un producto que contenga dicha hierba

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Purgharello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

- 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 vaginales o implantes, 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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

- Si olvida una dosis de EVOTAZ, tome la dosis lo antes posible y luego vuelva a su cronograma normal.
- 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.
- **Enfermedad renal crónica.** EVOTAZ puede afectar el funcionamiento de los riñones. Su médico le indicará análisis de sangre y de orina para controlar sus riñones antes de iniciar 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:

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

IF-2020-07007050-APN-DERM#ANMAT

- 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 cuando 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 inhibidoras 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 y erupción cutánea.

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.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

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 Prospecto 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 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 Nº: 57833

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

Envasado y Acondicionado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

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.

1362688A2 Marzo 2018

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
ALEJANDRA M. VICECONTE
APODERADA

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN. 12198

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-07007050-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 31 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-92213220 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:40:15 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:40:16 -03:00