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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº 3832

BUENOS AIRES, 04 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003514-12-1 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 S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REYATAZ / ATAZANAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 100 mg – 150 mg – 200 mg – 300 mg, aprobada por Certificado Nº 51.052.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 1092 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REYATAZ / ATAZANAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 100 mg – 150 mg – 200 mg – 300 mg, aprobada por Certificado Nº 51.052 y Disposición Nº 4595/03, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 845 a 1087.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4595/03 los prospectos autorizados por las fojas 845 a 925, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 3832

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.052 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003514-12-1

DISPOSICION Nº 3832

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 3832 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.052 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REYATAZ / ATAZANAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 100 mg - 150 mg - 200 mg - 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4595/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008916-03-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5350/11.-	Prospectos de fs. 845 a 1087, corresponde desglosar de fs. 845 a 925.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.052 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 04 JUL 2012, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003514-12-1

DISPOSICIÓN Nº 3832

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

3832

A.N.M.A.T. FOLIO 845 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

REYATAZ®
(atazanavir) Cápsulas

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:	*x 100 mg*	*x 150 mg*	*x 200 mg*	*x 300 mg*
Atazanavir (como sulfato)	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg
Excipientes:				
Lactosa monohidrato	54,79 mg	82,18 mg	109,57 mg	164,36 mg
Crospovidona	10,81 mg	16,22 mg	21,63 mg	32,44 mg
Estearato de magnesio	0,72 mg	1,08 mg	1,44 mg	2,16 mg

La cascarilla de la cápsula contiene los siguientes ingredientes inactivos: gelatina, FD&C azul #2, dióxido de titanio. REYATAZ 300 mg contiene adicionalmente: óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo. La tinta de impresión contiene: goma laca (*shellac*), dióxido de titanio, alcohol isopropílico, hidróxido de amonio, propilenglicol, alcohol n-butílico y simeticona. La tinta de impresión para las cápsulas de REYATAZ 100 mg y 150 mg contiene adicionalmente: FD&C azul #2 y alcohol deshidratado.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral, antiVIH.

Nota: Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa sobre prescripción por no ser aplicables.

1 INDICACIONES Y USO

REYATAZ® (atazanavir) está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. Esta indicación se basa en análisis de los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 y los recuentos de células CD4+ a partir de estudios controlados de 96 semanas de duración efectuados en pacientes sin experiencia de tratamiento con antirretrovirales y de 48 semanas de duración efectuados en pacientes adultos y pediátricos con 6 o más años de edad, con experiencia previa de tratamiento con antirretrovirales.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 846 MESA DE ENTRADAS

Se deben tener en cuenta los siguientes puntos cuando se inicia la terapia con REYATAZ:

- En el Estudio AI424-045, REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir fueron similares en cuanto a la medición del resultado de eficacia primaria de la diferencia promediada en el tiempo en el cambio del nivel de ARN del VIH desde la línea basal. Este estudio no fue lo suficientemente grande como para permitir arribar a la conclusión definitiva de que REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir son equivalentes en cuanto a la medición del resultado de eficacia secundaria de las proporciones por debajo del límite inferior de detección de ARN del VIH [véase *Estudios Clínicos (14.2)*].
- La cantidad de mutaciones del inhibidor de proteasa primario en la línea basal afecta la respuesta virológica a REYATAZ/ritonavir [véase *Farmacología Clínica (12.4)*].

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones generales de dosificación:

- REYATAZ Cápsulas debe ingerirse con alimento.
- No abrir las cápsulas.
- La dosis oral recomendada de REYATAZ depende de los antecedentes terapéuticos del paciente y del uso de otros fármacos coadministrados. Cuando se coadministra con antagonistas del receptor H_2 o inhibidores de la bomba de protones, puede ser necesario separar las dosis [ver *Posología/Dosis y Administración (2.1)*].
- Cuando se coadministra con formulaciones de didanosina con búfer o recubrimiento entérico, REYATAZ debe administrarse (con alimento) 2 horas antes o 1 hora después de la didanosina.
- No se recomienda la administración de REYATAZ sin ritonavir en pacientes adultos o pediátricos previamente tratados que han presentado fracaso virológico previo [véase *Estudios Clínicos (14)*].
- No se ha establecido la eficacia y la seguridad de REYATAZ con ritonavir en dosis superiores a 100 mg una vez por día. El uso de dosis mayores de ritonavir podría alterar el perfil de seguridad del atazanavir (efectos cardíacos, hiperbilirrubinemia), por lo que no se recomienda. Los médicos deben consultar

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 847 MESA DE ENTRADAS

la información completa sobre prescripción para ritonavir cuando utilizan este agente.

2.1 Dosis recomendada para adultos

La Tabla 1 sintetiza el régimen posológico recomendado de REYATAZ en adultos. Todos los regímenes posológicos de REYATAZ deben administrarse en una única dosis con alimento.

Tabla 1: Regímenes posológicos de REYATAZ

Pacientes sin tratamiento previo	**REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día**
Si el paciente no tolera el ritonavir	**REYATAZ 400 mg una vez por día**
Cuando se combina con cualquiera de los siguientes: Tenofovir Antagonista del receptor H_2 Inhibidor de la bomba de protones	**REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día**

- La dosis del antagonista del receptor H_2 no debe exceder una dosis comparable a famotidina 40 mg dos veces por día. Administrar REYATAZ y ritonavir simultáneamente y/o al menos 10 horas después del antagonista del receptor H_2.
- Si el paciente no tolera el ritonavir, administrar REYATAZ 400 mg una vez por día al menos 2 horas antes y al menos 10 horas después del antagonista del receptor H_2. Ninguna dosis única del antagonista del receptor H_2 debe exceder una dosis comparable a famotidina 20 mg, y la dosis diaria total no debe exceder una dosis comparable a famotidina 40 mg.
- La dosis del inhibidor de la bomba de protones no debe exceder una dosis comparable a omeprazol 20 mg diarios y se debe tomar aproximadamente 12 horas antes de REYATAZ y ritonavir.

Cuando se combina con efavirenz	**REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg una vez por día**

- El efavirenz debe administrarse con el estómago vacío, preferentemente al acostarse.

Pacientes con tratamiento previo	**REYATAZ 300 mg con ritonavir 100**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 248 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1: Regímenes posológicos de REYATAZ

	mg una vez por día
No coadministrar con inhibidores de la bomba de protones ni con efavirenz a pacientes tratados previamente.	
Cuando se administra con un antagonista del receptor H_2	**REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día**
• La dosis del antagonista del receptor H_2 no debe exceder una dosis comparable a famotidina 20 mg dos veces por día. Administrar REYATAZ y ritonavir simultáneamente y/o al menos 10 horas después del antagonista del receptor H_2.	
Cuando se administra con tenofovir *y* un antagonista del receptor H_2	**REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg una vez por día**
• La dosis del antagonista del receptor H_2 no debe exceder una dosis comparable a famotidina 20 mg dos veces por día. Administrar REYATAZ y ritonavir simultáneamente y/o al menos 10 horas después del antagonista del receptor H_2.	

[Para estos fármacos y otros agentes antirretrovirales para los cuales puede resultar apropiada una modificación de la dosis, véase *Interacciones Medicamentosas (7).*]

2.2 Dosis pediátrica recomendada

La dosis diaria de REYATAZ recomendada para pacientes pediátricos (de 6 a menos de 18 años de edad) se basa en el peso corporal y no debe exceder la dosis recomendada para los adultos. REYATAZ cápsulas deben ingerirse con alimento. No se dispone de información suficiente para recomendar la administración de REYATAZ en los siguientes grupos: (1) pacientes menores de 6 años de edad, (2) sin ritonavir a cualquier paciente pediátrico menor de 13 años de edad, y (3) pacientes con menos de 40 kg de peso que reciban de manera concomitante tenofovir, antagonistas del receptor H_2 o inhibidores de la bomba de protones.

La dosis recomendada de REYATAZ con ritonavir en pacientes pediátricos de 6 o más años de edad se muestra en la Tabla 2.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 849 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2: **Posología para pacientes pediátricos (de 6 a menos de 18 años de edad) para REYATAZ Cápsulas con ritonavir[a]**

Peso corporal	Dosis de REYATAZ	Dosis de ritonavir
De 15 kg a menos de 20 kg	150 mg	100 mg
De 20 kg a menos de 40 kg	200 mg	100 mg
Al menos 40 kg	300 mg	100 mg

[a] Las dosis de REYATAZ y ritonavir se deben tomar juntas una vez por día con alimento.

Para los pacientes sin tratamiento previo, de 13 o más años de edad y 40 o más kg de peso, que no toleran el ritonavir, la dosis recomendada de REYATAZ es 400 mg (sin ritonavir) una vez al día con alimento. Para los pacientes de 13 o más años de edad y 40 o más kg de peso que reciban tenofovir, antagonistas del receptor H_2 o inhibidores de la bomba de protones en forma concomitante, REYATAZ no debe administrarse sin ritonavir.

2.3 Embarazo

Posología durante el embarazo y el período post-parto:

- REYATAZ no debe administrarse sin ritonavir.
- REYATAZ sólo debe administrarse a mujeres embarazadas infectadas con subtipos del VIH-1 susceptibles al atazanavir.
- Para las mujeres embarazadas, no se requiere ajuste de la dosis de REYATAZ, salvo las siguientes excepciones:
  - Para mujeres embarazadas con experiencia en el tratamiento que estén cursando el segundo o tercer trimestre del embarazo, cuando REYATAZ se coadministra con un antagonista del receptor H_2 **o** tenofovir, se recomienda REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg una vez por día. No se cuenta con suficiente información para recomendar una dosis de REYATAZ para usar con un antagonista del receptor H_2 *y* tenofovir en mujeres embarazadas previamente tratadas.
- No se requiere ajuste de la dosis para las pacientes en período post-parto. Sin embargo, las pacientes deben ser estrechamente monitoreadas para detectar eventos adversos, ya que las exposiciones al atazanavir pueden ser mayores durante los primeros 2 meses luego del parto. [Véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)* y *Farmacología Clínica (12.3)*.]

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 850 MESA DE ENTRADAS

2.4 Deterioro renal

Para los pacientes con deterioro renal, incluidos aquellos con deterioro renal severo que no reciben hemodiálisis, no se requiere ajuste de la dosis de REYATAZ. Los pacientes sin tratamiento previo con enfermedad renal en estadio final sometidos a hemodiálisis deben recibir REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg. No se debe administrar REYATAZ a pacientes previamente tratados por el VIH con enfermedad renal en estadio final sometidos a hemodiálisis. [Véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.7)*.]

2.5 Deterioro hepático

REYATAZ debe utilizarse con precaución en los pacientes con deterioro hepático de leve a moderado. Para los pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B) que no han experimentado un fracaso virológico previo, se debe considerar una reducción de la dosis a 300 mg una vez por día. REYATAZ no debe ser utilizado en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh Clase C). No se ha estudiado REYATAZ/ritonavir en individuos con deterioro hepático, por lo que no se recomienda. [Véase *Advertencias y Precauciones (5.5)* y *Uso en Poblaciones Específicas (8.8)*.]

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Cápsulas de 100 mg con tapa azul y cuerpo blanco, con "BMS 100 mg" impreso en tinta blanca en la tapa y "3623" en tinta azul en el cuerpo.
- Cápsulas de 150 mg con tapa azul y cuerpo celeste, con "BMS 150 mg" impreso en tinta blanca en la tapa y "3624" en tinta azul en el cuerpo.
- Cápsulas de 200 mg con tapa azul y cuerpo azul, con "BMS 200 mg" impreso en tinta blanca en la tapa y "3631" en tinta blanca en el cuerpo.
- Cápsulas de 300 mg con tapa roja y cuerpo azul, con "BMS 300 mg" impreso en tinta blanca en la tapa y "3622" en tinta blanca en el cuerpo.

4 CONTRAINDICACIONES

REYATAZ está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa y previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) a cualquiera de los componentes de este producto.
- cuando se coadministra con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A o UGT1A1 para el *clearance* y para los cuales las elevadas

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 851 MESA DE ENTRADAS

concentraciones plasmáticas se asocian con eventos serios y/o eventos que ponen en riesgo la vida. Éstos y otros fármacos contraindicados se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3: Fármacos que están contraindicados con REYATAZ (La información contenida en la tabla es aplicable a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con REYATAZ	Comentario clínico
Antagonista del adreno-receptor alfa 1	Alfuzosina	Potencial de elevadas concentraciones de alfuzosina, lo que puede resultar en hipotensión.
Antimicobacterianos	Rifampicina	La rifampicina disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Antineoplásicos	Irinotecán	El atazanavir inhibe UGT1A1 y puede interferir con el metabolismo del irinotecán, lo que da como resultado un aumento de la toxicidad del irinotecán.
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 midazolam administrado por vía oral con REYATAZ puede causar grandes aumentos de la concentración de estas benzodiacepinas. Potencial de eventos serios y/o mortales, tales como sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria.
Derivados del ergot	Dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina, metilergonovina	Potencial de eventos serios y/o mortales, tales como toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agente de motilidad GI	Cisaprida	Potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como arritmias cardíacas.
Productos a base de plantas medicinales	Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	Los pacientes que toman REYATAZ no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan debido a que puede esperarse que la coadministración reduzca las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Esto puede resultar en pérdida del efecto

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 852 MESA DE ENTRADAS

		terapéutico y desarrollo de resistencia.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluida rabdomiólisis.
Neurolépticos	Pimozida	Potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como arritmias cardíacas.
Inhibidor de la PDE5	Sildenafilo[b] cuando se administra para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	No se ha determinado una dosis segura y eficaz de sildenafilo en combinación con REYATAZ, cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Existe una mayor probabilidad de sufrir eventos adversos asociados a sildenafilo (los que incluyen trastornos visuales, hipotensión, priapismo y síncope).
Inhibidores de la proteasa	Indinavir	Tanto REYATAZ como indinavir están asociados con hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada).

[a] Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 13 (7)* para el midazolam administrado por vía parenteral.
[b] Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 13 (7)* para el sildenafilo cuando se administra para la disfunción eréctil.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Interacciones medicamentosas

Véase la Tabla 3 para obtener un listado de los fármacos contraindicados para usar con REYATAZ debido a eventos adversos potencialmente fatales, interacciones medicamentosas significativas o pérdida de la actividad virológica. [Véase *Contraindicaciones (4)*.] Favor de remitirse a la Tabla 13 para las interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas [véase *Interacciones Medicamentosas (7.3)*].

5.2 Anormalidades en la conducción cardíaca

Se ha demostrado que 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 un bloqueo AV de primer grado. Ha habido informes de bloqueo AV de segundo grado y demás anormalidades de conducción [véase *Reacciones Adversas (6.4)* y *Sobredosis (10)*]. En los ensayos clínicos que incluyeron electrocardiogramas, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático en el 5,9% de los pacientes tratados con atazanavir (n=920), en el 5,2% de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir (n=252), en el 10,4% de los pacientes tratados con nelfinavir (n=48), y en el 3,0% de los

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 853 MESA DE ENTRADAS

pacientes tratados con efavirenz (n=329). En el Estudio AI424-045, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático en el 5% (6/118) de los pacientes tratados con atazanavir/ritonavir y en el 5% (6/116) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir que tenían mediciones de electrocardiograma durante el estudio. Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con enfermedad preexistente del sistema de conducción (por ejemplo, marcado bloqueo AV de primer grado o bloqueo AV de segundo o tercer grado), el atazanavir debe ser usado con precaución en estos pacientes. [Véase *Farmacología Clínica (12.2).*]

La combinación de atazanavir y diltiazem aumentó 2 veces en la concentración plasmática del diltiazem con un efecto aditivo en el intervalo PR. Cuando se usa en combinación con atazanavir, debe considerarse una reducción de la dosis de diltiazem a la mitad, y se recomienda hacer un monitoreo del electrocardiograma. En un estudio farmacocinético que comparó atazanavir 400 mg una vez por día y atenolol 50 mg una vez por día, no se observó ningún efecto aditivo clínicamente significativo de atazanavir y atenolol sobre el intervalo PR. Cuando se usa en combinación con atazanavir, no es necesario ajustar la dosis de atenolol. [Véase *Interacciones Medicamentosas (7)* y *Farmacología Clínica (12.2).*] No se han realizado estudios farmacocinéticos entre atazanavir y otros fármacos que prolongan el intervalo PR, incluidos los beta-bloqueantes [distintos de atenolol, véase *Interacciones Medicamentosas (7)*], verapamilo y digoxina. No se puede descartar un efecto aditivo del atazanavir y estos fármacos; por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra atazanavir concomitantemente con estos fármacos, en especial los que son metabolizados por CYP3A (por ejemplo, verapamilo).

5.3 Erupción

En ensayos clínicos controlados, se presentó erupción (todos los grados, independientemente de la causalidad) en aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con REYATAZ. El tiempo promedio hasta el inicio de la erupción en los estudios clínicos fue de 7,3 semanas, y la duración promedio de la erupción fue de 1,4 semanas. Los casos de erupción fueron generalmente erupciones dérmicas máculopapulares de leves a moderadas. Se presentan las reacciones adversas emergentes del tratamiento de erupción moderada o severa (que ocurrieron con una frecuencia ≥2%) para los estudios clínicos individuales [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. El régimen con REYATAZ con frecuencia continuó sin interrupción en los

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 854 MESA DE ENTRADAS

pacientes que desarrollaron erupción. El índice de discontinuación debido a la erupción en los ensayos clínicos fue <1%. Debe suspenderse la administración de REYATAZ si se desarrolla un caso severo de erupción. Se ha informado acerca de casos de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y erupciones cutáneas tóxicas, incluido síndrome DRESS (erupción medicamentosa, eosinofilia y síntomas sistémicos), en pacientes que recibieron REYATAZ. [Véase *Contraindicaciones (4)*.]

5.4 Hiperbilirrubinemia

La mayoría de los pacientes que toman REYATAZ experimentan elevaciones asintomáticas de la bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionadas con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT). Esta hiperbilirrubinemia es reversible cuando se suspende la administración de REYATAZ. Las elevaciones de transaminasa hepática que se producen con la hiperbilirrubinemia deben ser evaluadas para detectar etiologías alternativas. No se dispone de información sobre seguridad a largo plazo para los pacientes que experimentan elevaciones persistentes de la bilirrubina total >5 veces el límite superior de la normal. Puede considerarse una terapia antirretroviral alternativa a REYATAZ en el caso de que la ictericia o la ictericia esclerótica asociada con los aumentos de bilirrubina presente inconvenientes de tipo estético para los pacientes. No se recomienda reducir la dosis de atazanavir, ya que no se ha establecido la eficacia a largo plazo de dosis reducidas. [Véase *Reacciones Adversas (6.1, 6.2)*.]

5.5 Hepatotoxicidad

Se debe tener precaución cuando se administra REYATAZ a pacientes con deterioro hepático debido a que las concentraciones de atazanavir pueden aumentar. [Véase *Posología/Dosis y Administración (2.5)*.] Los pacientes con infecciones virales subyacentes por hepatitis B o C o con marcadas elevaciones de las transaminasas previas al tratamiento pueden tener un mayor riesgo de sufrir una elevación adicional de las transaminasas o una descompensación hepática. En estos pacientes, se deben realizar análisis hepáticos de laboratorio antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ y durante dicho tratamiento. [Véase *Reacciones Adversas (6.3)* y *Uso en Poblaciones Específicas (8.8)*.]

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 855 MESA DE ENTRADAS

5.6 Nefrolitiasis

Se informaron casos de nefrolitiasis durante el período de vigilancia posterior a la comercialización del producto en pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento con REYATAZ. Dado que estos eventos fueron informados de manera voluntaria durante la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones acerca de su frecuencia. Si se presentan signos o síntomas de nefrolitiasis, quizá se deba considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente o suspender el tratamiento. [Véase *Reacciones Adversas (6.4)*.]

5.7 Diabetes Mellitus/Hiperglucemia

Se ha informado sobre la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante el período de vigilancia posterior a la comercialización del producto en pacientes infectados con VIH que recibieron una terapia con inhibidores de proteasa. Algunos pacientes requirieron de iniciación o ajustes de la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, se produjo cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con inhibidores de proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos han sido informados 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 inhibidores de proteasa y estos eventos. [Véase *Reacciones Adversas (6.4)*.]

5.8 Síndrome de reconstitución inmune

Se han reportado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluido REYATAZ. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* o tuberculosis), que pueden requerir de evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha informado acerca de la aparición de enfermedades 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 856 MESA DE ENTRADAS

dichas enfermedades se pueden producir varios meses después de iniciado el tratamiento.

5.9 Redistribución de grasa

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluida obesidad central, crecimiento del tejido graso dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica y facial, agrandamiento de mamas y "aspecto cushingoide" en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos aún son desconocidos. No se ha establecido una relación causal.

5.10 Hemofilia

Ha habido informes de un aumento de las hemorragias, incluidos hematomas espontáneos en la piel 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 informados, el tratamiento con inhibidores de proteasa continuó o se volvió a implementar. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de proteasa y estos eventos.

5.11 Resistencia/Resistencia cruzada

Se han observado diversos grados de resistencia cruzada entre inhibidores de proteasa. La resistencia al atazanavir podría no impedir el uso posterior de otros inhibidores de proteasa. [Véase *Farmacología Clínica (12.4)*.]

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- anormalidades en la conducción cardíaca [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- erupción [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- hiperbilirrubinemia [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- nefrolitiasis [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*]

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 857 MESA DE ENTRADAS

comparar directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

6.1 Experiencia de ensayos clínicos en adultos

Reacciones adversas emergentes del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

El perfil de seguridad de REYATAZ en adultos sin tratamiento previo se basa en 1625 pacientes infectados con VIH-1 en ensayos clínicos. 536 pacientes recibieron REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg, y 1089 pacientes recibieron REYATAZ 400 mg o más (sin ritonavir).

Las reacciones adversas más comunes incluyen náuseas, ictericia/ictericia esclerótica y erupción.

En las Tablas 4 y 5, respectivamente, se presenta una selección de reacciones adversas clínicas de intensidad moderada o severa, informadas en ≥2% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron una terapia combinada que incluía REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg y REYATAZ 400 mg (sin ritonavir).

Tabla 4: Reacciones adversas emergentes del tratamiento[a] seleccionadas de intensidad moderada o severa informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[b], Estudio AI424-138

	96 semanas[c] REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg (una vez por día) y tenofovir con emtricitabina[d] (n=441)	96 semanas[c] lopinavir 400 mg con ritonavir 100 mg (dos veces por día) y tenofovir con emtricitabina[d] (n=437)
Sistema digestivo		
Náuseas	4%	8%
Ictericia/ictericia esclerótica	5%	*
Diarrea	2%	12%
Piel y apéndices		
Erupción	3%	2%

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

[a] Incluye eventos de relación posible, probable, segura o desconocida con el régimen de tratamiento.

[b] Basado en el régimen que contenía REYATAZ.

[c] Tiempo promedio durante la terapia.

[d] Como combinación de dosis fija: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina una vez por día.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 858 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5: Reacciones adversas emergentes del tratamiento[a] seleccionadas de intensidad moderada o severa informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[b], Estudios AI424-034, AI424-007 y AI424-008

	Estudio AI424-034		Estudios AI424-007, -008	
	64 semanas[c] REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e] (n=404)	64 semanas[c] efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e] (n=401)	120 semanas[c,d] REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o didanosina (n=279)	73 semanas[c,d] nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o didanosina (n=191)
Cuerpo en general				
Cefalea	6%	6%	1%	2%
Sistema digestivo				
Náuseas	14%	12%	6%	4%
Ictericia/ictericia esclerótica	7%	*	7%	*
Vómitos	4%	7%	3%	3%
Dolor abdominal	4%	4%	4%	2%
Diarrea	1%	2%	3%	16%
Sistema nervioso				
Insomnio	3%	3%	<1%	*
Mareos	2%	7%	<1%	*
Síntomas neurológicos periféricos	<1%	1%	4%	3%
Piel y apéndices				
Erupción	7%	10%	5%	1%

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

[a] Incluye eventos de relación posible, probable, segura o desconocida con el régimen de tratamiento.

[b] Basado en regímenes que contenían REYATAZ.

[c] Tiempo promedio durante la terapia.

[d] Incluye seguimiento a largo plazo.

[e] Como combinación de dosis fija: 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina dos veces por día.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento en pacientes previamente tratados

El perfil de seguridad de REYATAZ en adultos previamente tratados se basa en 119 pacientes infectados con VIH-1 en ensayos clínicos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 853 MESA DE ENTRADAS

Las reacciones adversas más comunes incluyen ictericia/ictericia esclerótica y mialgia.

En la Tabla 6 se presenta una selección de reacciones adversas clínicas de intensidad moderada o severa, informadas en ≥2% de los pacientes previamente tratados que recibieron REYATAZ/ritonavir.

Tabla 6: Reacciones adversas emergentes del tratamiento[a] seleccionadas de intensidad moderada o severa informadas en ≥2% de los pacientes adultos previamente tratados[b], Estudio AI424-045

	48 semanas[c] REYATAZ/ritonavir 300 mg/100 mg una vez por día + tenofovir + NRTI (n=119)	48 semanas[c] lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día[d] + tenofovir + NRTI (n=118)
Cuerpo en general		
Fiebre	2%	*
Sistema digestivo		
Ictericia/ictericia esclerótica	9%	*
Diarrea	3%	11%
Náuseas	3%	2%
Sistema nervioso		
Depresión	2%	<1%
Sistema músculo-esquelético		
Mialgia	4%	*

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

[a] Incluye eventos de relación posible, probable, segura o desconocida con el régimen de tratamiento.

[b] Basado en el régimen que contenía REYATAZ.

[c] Tiempo promedio durante la terapia.

[d] Como combinación de dosis fija.

Anormalidades en los valores de laboratorio en pacientes sin tratamiento previo

En las Tablas 7 y 8, respectivamente, se presentan los porcentajes de pacientes adultos sin tratamiento previo que recibieron una terapia combinada que incluía REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg y REYATAZ 400 mg (sin ritonavir) con anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4.

Tabla 7: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[a], Estudio AI424-138

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Márquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 860 ENTRADAS

Variable	Límite[c]	96 semanas[b] REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg (una vez por día) y tenofovir con emtricitabina[d] (n=441)	96 semanas[b] lopinavir 400 mg con ritonavir 100 mg (dos veces por día) y tenofovir con emtricitabina[d] (n=437)
Química	Alto		
SGOT/AST	≥5,1 x LSN	3%	1%
SGPT/ALT	≥5,1 x LSN	3%	2%
Bilirrubina total	≥2,6 x LSN	44%	<1%
Lipasa	≥2,1 x LSN	2%	2%
Creatina quinasa	≥5,1 x LSN	8%	7%
Colesterol total	≥240 mg/dL	11%	25%
Hematología	Bajo		
Neutrófilos	<750 células/mm^3	5%	2%

[a] Basado en el régimen que contenía REYATAZ.

[b] Tiempo promedio durante la terapia.

[c] LSN = límite superior de la normal.

[d] Como combinación de dosis fija: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina una vez por día.

Tabla 8: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[a], Estudios AI424-034, AI424-007 y AI424-008

		Estudio AI424-034		Estudios AI424-007, -008	
Variable	Límite[d]	64 semanas[b] REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e] (n=404)	64 semanas[b] efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e] (n=401)	120 semanas[b,c] REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina (n=279)	73 semanas[b,c] nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina (n=191)
Química	Alto				
SGOT/AST	≥5,1 x LSN	2%	2%	7%	5%
SGPT/ALT	≥5,1 x LSN	4%	3%	9%	7%
Bilirrubina total	≥2,6 x LSN	35%	<1%	47%	3%
Amilasa	≥2,1 x LSN	*	*	14%	10%
Lipasa	≥2,1 x LSN	<1%	1%	4%	5%
Creatina quinasa	≥5,1 x LSN	6%	6%	11%	9%
Colesterol total	≥240 mg/dL	6%	24%	19%	48%
Triglicéridos	≥751 mg/dL	<1%	3%	4%	2%

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 861 MESA DE ENTRADAS

Tabla 8: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[a], Estudios AI424-034, AI424-007 y AI424-008

		Estudio AI424-034		Estudios AI424-007, -008	
		64 semanas[b] REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e]	64 semanas[b] efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e]	120 semanas[b,c] REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina	73 semanas[b,c] nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina
Variable	**Límite[d]**	**(n=404)**	**(n=401)**	**(n=279)**	**(n=191)**
Hematología	Bajo				
Hemoglobina	<8,0 g/dL	5%	3%	<1%	4%
Neutrófilos	<750 células/mm³	7%	9%	3%	7%

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

[a] Basado en el/los regímenes que contenían REYATAZ.

[b] Tiempo promedio durante la terapia.

[c] Incluye seguimiento a largo plazo.

[d] LSN = límite superior de la normal.

[e] Como combinación de dosis fija: 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina dos veces por día.

Anormalidades en los valores de laboratorio en pacientes previamente tratados

En la Tabla 9, se presentan los porcentajes de pacientes adultos previamente tratados que recibieron una terapia combinada que incluía REYATAZ/ritonavir con anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4.

Tabla 9: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en ≥2% de los pacientes adultos previamente tratados, Estudio AI424-045[a]

		48 semanas[b] REYATAZ/ritonavir 300 mg/100 mg una vez por día + tenofovir + NRTI	48 semanas[b] lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día[d] + tenofovir + NRTI
Variable	**Límite[c]**	**(n=119)**	**(n=118)**
Química	Alto		
SGOT/AST	≥5,1 x LSN	3%	3%
SGPT/ALT	≥5,1 x LSN	4%	3%
Bilirrubina total	≥2,6 x LSN	49%	<1%

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 862 MESA DE ENTRADAS

Lipasa	≥2,1 x LSN	5%	6%
Creatina quinasa	≥5,1 x LSN	8%	8%
Colesterol total	≥240 mg/dL	25%	26%
Triglicéridos	≥751 mg/dL	8%	12%
Glucosa	≥251 mg/dL	5%	<1%
Hematología	Bajo		
Plaquetas	<50.000 células/mm^3	2%	3%
Neutrófilos	<750 células/mm^3	7%	8%

[a] Basado en el/los regímenes que contenían REYATAZ.

[b] Tiempo promedio durante la terapia.

[c] LSN = límite superior de la normal.

[d] Como combinación de dosis fija.

Lípidos, cambio desde la línea basal en pacientes sin tratamiento previo

Para el Estudio AI424-138 y el Estudio AI424-034, los cambios desde la línea basal en los niveles de colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total y triglicéridos se muestran en las Tablas 10 y 11, respectivamente.

Tabla 10: Valores de lípidos, cambio promedio desde la línea basal, Estudio AI424-138

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 863 MESA DE ENTRADAS

	REYATAZ/ritonavir[a,b]					lopinavir/ritonavir[b,c]				
	Línea basal	Semana 48		Semana 96		Línea basal	Semana 48		Semana 96	
	mg/dL (n=428[e])	mg/dL (n=372[e])	Cambio[d] (n=372[e])	mg/dL (n=342[e])	Cambio[d] (n=342[e])	mg/dL (n=424[e])	mg/dL (n=335[e])	Cambio[d] (n=335[e])	mg/dL (n=291[e])	Cambio[d] (n=291[e])
Colesterol LDL[f]	92	105	+14%	105	+14%	93	111	+19%	110	+17%
Colesterol HDL[f]	37	46	+29%	44	+21%	36	48	+37%	46	+29%
Colesterol total[f]	149	169	+13%	169	+13%	150	187	+25%	186	+25%
Triglicéridos[f]	126	145	+15%	140	+13%	129	194	+52%	184	+50%

[a] REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día con la combinación de dosis fija: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina una vez por día.

[b] Los valores obtenidos tras la iniciación de agentes reductores de lípidos en suero no se incluyeron en estos análisis. En la línea basal, se usaron agentes reductores de lípidos en suero en el 1% de la rama de tratamiento con lopinavir/ritonavir y en el 1% de la rama de tratamiento con REYATAZ/ritonavir. Hasta la Semana 48, se usaron agentes reductores de lípidos en suero en el 8% de la rama de tratamiento con lopinavir/ritonavir y en el 2% de la rama de REYATAZ/ritonavir. Hasta la Semana 96, se usaron agentes reductores de lípidos en suero en el 10% de la rama de tratamiento con lopinavir/ritonavir y en el 3% de la rama de REYATAZ/ritonavir.

[c] Lopinavir 400 mg con ritonavir 100 mg dos veces por día con la combinación de dosis fija: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina una vez por día.

[d] El cambio desde la línea basal es el promedio de los cambios en un mismo paciente desde la línea basal para los pacientes con valores tomados en la línea basal y a la Semana 48 o a la Semana 96, y no una simple diferencia entre los valores medios de la línea basal y de la Semana 48 o de la Semana 96, respectivamente.

[e] Cantidad de pacientes con colesterol LDL medido.

[f] En ayunas.

Tabla 11: Valores de lípidos, cambio promedio desde la línea basal, Estudio AI424-034

	REYATAZ[a,b]			efavirenz[b,c]		
	Línea basal mg/dL (n=383[e])	Semana 48 mg/dL (n=283[e])	Semana 48 Cambio[d] (n=272[e])	Línea basal mg/dL (n=378[e])	Semana 48 mg/dL (n=264[e])	Semana 48 Cambio[d] (n=253[e])
Colesterol LDL[f]	98	98	+1%	98	114	+18%
Colesterol HDL	39	43	+13%	38	46	+24%
Colesterol total	164	168	+2%	162	195	+21%
Triglicéridos[f]	138	124	-9%	129	168	+23%

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 864 MESA DE ENTRADAS

[a] REYATAZ 400 mg una vez por día con la combinación de dosis fija: 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina dos veces por día.

[b] Los valores obtenidos tras la iniciación de agentes reductores de lípidos en suero no se incluyeron en estos análisis. En la línea basal, se usaron agentes reductores de lípidos en suero en el 0% de la rama de tratamiento con efavirenz y en <1% de la rama de tratamiento con REYATAZ. Hasta la Semana 48, se usaron agentes reductores de lípidos en suero en el 3% de la rama de tratamiento con efavirenz y en el 1% de la rama de REYATAZ.

[c] Efavirenz 600 mg una vez por día con la combinación de dosis fija: 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina dos veces por día.

[d] El cambio desde la línea basal es el promedio de los cambios en un mismo paciente desde la línea basal para los pacientes con valores tomados en la línea basal y a la Semana 48, y no una simple diferencia entre los valores medios de la línea basal y de la Semana 48.

[e] Cantidad de pacientes con colesterol LDL medido.

[f] En ayunas.

Lípidos, cambio desde la línea basal en pacientes previamente tratados

Para el Estudio AI424-045, los cambios desde la línea basal en los niveles de colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total y triglicéridos se muestran en la Tabla 12. La magnitud de dislipidemia observada fue menor con REYATAZ/ritonavir que con lopinavir/ritonavir. Sin embargo, no se ha demostrado el impacto clínico de tales hallazgos.

Tabla 12: Valores de lípidos, cambio promedio desde la línea basal, Estudio AI424-045

	REYATAZ/ritonavir[a,b]			lopinavir/ritonavir[b,c]		
	Línea basal mg/dL (n=111[e])	Semana 48 mg/dL (n=75[e])	Semana 48 Cambio[d] (n=74[e])	Línea basal mg/dL (n=108[e])	Semana 48 mg/dL (n=76[e])	Semana 48 Cambio[d] (n=73[e])
Colesterol LDL[f]	108	98	-10%	104	103	+1%
Colesterol HDL	40	39	-7%	39	41	+2%
Colesterol total	188	170	-8%	181	187	+6%
Triglicéridos[f]	215	161	-4%	196	224	+30%

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 865 MESA DE ENTRADAS

[a] REYATAZ 300 mg una vez por día + ritonavir + tenofovir + 1 NRTI.

[b] Los valores obtenidos tras la iniciación de agentes reductores de lípidos en suero no se incluyeron en estos análisis. En la línea basal, se usaron agentes reductores de lípidos en suero en el 4% de la rama de tratamiento con lopinavir/ritonavir y en el 4% de la rama de tratamiento con REYATAZ/ritonavir. Hasta la Semana 48, se usaron agentes reductores de lípidos en suero en el 19% de la rama de tratamiento con lopinavir/ritonavir y en el 8% de la rama de REYATAZ/ritonavir.

[c] Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) dos veces por día + tenofovir + 1 NRTI.

[d] El cambio desde la línea basal es el promedio de los cambios en un mismo paciente desde la línea basal para los pacientes con valores tomados en la línea basal y a la Semana 48, y no una simple diferencia entre los valores medios de la línea basal y de la Semana 48.

[e] Cantidad de pacientes con colesterol LDL medido.

[f] En ayunas.

6.2 Experiencia de ensayos clínicos en pacientes pediátricos

La seguridad y la tolerabilidad de REYATAZ Cápsulas con y sin ritonavir se han establecido en pacientes pediátricos de al menos 6 años de edad a partir del ensayo clínico multicéntrico de diseño abierto PACTG 1020A. El uso de REYATAZ en pacientes pediátricos de menos de 6 años de edad se encuentra en etapa de investigación.

El perfil de seguridad de REYATAZ en pacientes pediátricos (de 6 a menos de 18 años de edad) fue en general similar al observado en los estudios clínicos realizados con REYATAZ en adultos. Los eventos adversos de Grado 2–4 más comunes (≥5%, independientemente de la causalidad) reportados en pacientes pediátricos fueron tos (21%), fiebre (18%), ictericia/ictericia de escleras (15%), erupción (14%), vómitos (12%), diarrea (9%), cefalea (8%), edema periférico (7%), dolor de extremidades (6%), congestión nasal (6%), dolor orofaríngeo (6%), sibilancias (6%) y rinorrea (6%). Se reportó bloqueo auriculoventricular de segundo grado asintomático en <2% de los pacientes. Las anormalidades de laboratorio de Grado 3–4 más comunes que ocurrieron en pacientes pediátricos fueron aumento de la bilirrubina total (≥3,2 mg/dL, 58%), neutropenia (9%) e hipoglucemia (4%). Todas las demás anormalidades de laboratorio de Grado 3–4 se produjeron con una frecuencia menor al 3%.

6.3 Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

Es necesario monitorear la función hepática en los pacientes con antecedentes de hepatitis B o C.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 866 MESA DE ENTRADAS

En el Estudio AI424–138, 60 pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir 300 mg/100 mg una vez por día, y 51 pacientes tratados con lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día, cada uno con una dosis fija de tenofovir-emtricitabina, resultaron seropositivos para hepatitis B y/o C en el ingreso al estudio. Se desarrollaron niveles de ALT >5 veces por sobre el límite superior de la normal (LSN) en el 10% (6/60) de los pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir y en el 8% (4/50) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir. Se desarrollaron niveles de AST >5 veces el LSN en el 10% (6/60) de los pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir y en ninguno (0/50) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir.

En el Estudio AI424-045, 20 pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir 300 mg/100 mg una vez por día, y 18 pacientes tratados con lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día resultaron seropositivos para hepatitis B y/o C en el ingreso al estudio. Se desarrollaron niveles de ALT >5 veces el LSN en el 25% (5/20) de los pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir y en el 6% (1/18) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir. Se desarrollaron niveles de AST >5 veces el LSN en el 10% (2/20) de los pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir y en el 6% (1/18) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir.

En los Estudios AI424–008 y AI424-034, 74 pacientes tratados con 400 mg de REYATAZ una vez por día, 58 que recibieron efavirenz y 12 que recibieron nelfinavir resultaron seropositivos para hepatitis B y/o C en el ingreso al estudio. Se desarrollaron niveles de ALT >5 veces el LSN en el 15% de los pacientes tratados con REYATAZ, en el 14% de los pacientes tratados con efavirenz y en el 17% de los pacientes tratados con nelfinavir. Se desarrollaron niveles de AST >5 veces el LSN en el 9% de los pacientes tratados con REYATAZ, en el 5% de los pacientes tratados con efavirenz y en el 17% de los pacientes tratados con nelfinavir. Dentro de los regímenes de atazanavir y de control, no se observaron diferencias en la frecuencia de las elevaciones de bilirrubina entre los pacientes seropositivos y seronegativos. [Véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*.]

6.4 Experiencia posterior a la comercialización del producto

Se han identificado los siguientes eventos durante el uso de REYATAZ posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 867 MESA DE ENTRADAS

por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de modo confiable la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo en general: edema

Sistema cardiovascular: bloqueo auriculoventricular de segundo grado, bloqueo auriculoventricular de tercer grado, bloqueo de rama izquierda, prolongación del intervalo QTc [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*]

Sistema gastrointestinal: pancreatitis

Sistema hepático: anormalidades en la función hepática

Trastornos hepatobiliares: colelitiasis, colecistitis, colestasis

Sistema metabólico y trastornos de la nutrición: diabetes mellitus, hiperglucemia [véase *Advertencias y Precauciones (5.7)*]

Sistema musculoesquelético: artralgia

Sistema renal: nefrolitiasis [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*]

Piel y apéndices: alopecia, erupción máculopapular [véase *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y Precauciones (5.3)*], prurito

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Véase también *Contraindicaciones (4)* y *Farmacología Clínica (12.3)*.

7.1 Potencial de REYATAZ para afectar otros fármacos

El atazanavir es un inhibidor de CYP3A y UGT1A1. La coadministración de REYATAZ y otros fármacos que son metabolizados principalmente por CYP3A o UGT1A1 puede ocasionar mayores concentraciones plasmáticas del otro fármaco que podrían aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos.

El atazanavir es un inhibidor débil de CYP2C8. Se deberá tener precaución cuando se coadministra REYATAZ sin ritonavir junto con fármacos altamente dependientes de CYP2C8 con estrechos índices terapéuticos (por ejemplo, paclitaxel, repaglinida). Cuando se coadministra REYATAZ con ritonavir junto con sustratos de CYP2C8, no se esperan interacciones clínicamente significativas. [Véase *Farmacología Clínica, Tabla 14 (12.3)*.]

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A en el fármaco coadministrado puede cambiar cuando se coadministra REYATAZ con ritonavir. Véase

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 868 MESA DE ENTRADAS

la información completa sobre prescripción para ritonavir a fin de obtener información sobre las interacciones medicamentosas con ritonavir.

7.2 Potencial de otros fármacos para afectar al atazanavir

El atazanavir es un sustrato de CYP3A4; por lo tanto, los fármacos que inducen CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del atazanavir y reducir el efecto terapéutico de REYATAZ.

La solubilidad del atazanavir disminuye a medida que aumenta el pH. Cabe esperar menores concentraciones plasmáticas de atazanavir si se administran inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, medicaciones con búfer o antagonistas del receptor H_2 junto con atazanavir.

7.3 Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 13 proporciona recomendaciones de dosis como resultado de las interacciones medicamentosas con REYATAZ. Estas recomendaciones se basan en estudios de interacciones medicamentosas o en las interacciones esperadas debido a la magnitud de la interacción prevista y al potencial de eventos serios o pérdida de eficacia.

Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH		
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI): Formulaciones de didanosina con búfer Cápsulas con recubrimiento entérico (RE)	↓ atazanavir ↓ didanosina	La coadministración de REYATAZ con comprimidos de didanosina con búfer dio como resultado una marcada disminución de la exposición al atazanavir. Se recomienda tomar REYATAZ (con alimento) 2 hs. antes o 1 h. después de las formulaciones de didanosina con búfer. La administración simultánea de didanosina RE y REYATAZ con alimento disminuye la exposición a la didanosina. Por lo tanto, REYATAZ y didanosina RE deben administrarse en momentos distintos.
Inhibidores nucleótidos de la	↓ atazanavir	El tenofovir puede disminuir el ABC (área bajo la curva) y la C_{min}

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 869 DE ENTRADAS

Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
transcriptasa reversa: tenofovir disoproxil fumarato	↑ tenofovir	atazanavir. Cuando se coadministra con tenofovir, se recomienda administrar REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg y tenofovir 300 mg (todos en forma de una dosis diaria única con alimento). **REYATAZ sin ritonavir no debe coadministrarse con tenofovir.** REYATAZ aumenta las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las mayores concentraciones de tenofovir podrían potenciar los eventos adversos asociados con el tenofovir, incluidos los trastornos renales. Los pacientes que reciben REYATAZ y tenofovir deben ser monitoreados para detectar eventos adversos asociados con el tenofovir. Para las mujeres embarazadas que toman REYATAZ con ritonavir *y* tenofovir, véase *Posología/Dosis y Administración (2.3).*
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI): efavirenz	↓ atazanavir	El efavirenz disminuye la exposición al atazanavir. ***En pacientes sin tratamiento previo:*** Si se combina REYATAZ con efavirenz, REYATAZ 400 mg (2 cápsulas de 200 mg) con ritonavir 100 mg se deben administrar una vez por día todos en forma de dosis única con alimento, y el efavirenz 600 mg se debe administrar una vez por día con el estómago vacío, preferentemente antes de acostarse. ***En pacientes previamente tratados:*** No coadministrar REYATAZ con efavirenz a pacientes previamente tratados debido a la disminución de la exposición al atazanavir.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa: nevirapina	↓ atazanavir ↑ nevirapina	No coadministrar REYATAZ con nevirapina porque: • La nevirapina disminuye sustancialmente la exposición al atazanavir. • Potencial riesgo de toxicidad asociada a la nevirapina debido a una mayor exposición a dicho fármaco.
Inhibidores de la proteasa: saquinavir (cápsulas de gelatina blanda)	↑ saquinavir	No se han establecido recomendaciones apropiadas de dosificación para esta combinación, con o sin ritonavir, con respecto a la eficacia y la seguridad. En un estudio clínico, saquinavir 1200 mg coadministrado con REYATAZ 400 mg y tenofovir 300 mg (todos administrados una vez por día) más inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa no proporcionó la eficacia adecuada [véase *Estudios Clínicos (14.2)*].
Inhibidores de la proteasa: ritonavir	↑ atazanavir	Si se coadministra REYATAZ con ritonavir, se recomienda administrar REYATAZ 300 mg una vez por día con ritonavir 100 mg una vez por día con alimento. Véase la información completa sobre prescripción para ritonavir a fin de obtener información sobre las interacciones medicamentosas con ritonavir.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 870 DE ENTRADAS

Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
Inhibidores de la proteasa: otros	↑ otro inhibidor de proteasa	***REYATAZ/ritonavir:*** Aunque no ha sido estudiada, se esperaría que la coadministración de REYATAZ/ritonavir y otros inhibidores de la proteasa aumente la exposición al otro inhibidor de proteasa. No se recomienda esta coadministración.
Agentes antivirales contra el VHC		
Inhibidores de la proteasa: telaprevir	↓ telaprevir ↑ atazanavir	La administración concomitante de telaprevir y atazanavir/ritonavir dio como resultado una reducción de la exposición al telaprevir en estado estacionario, mientras que aumentó la exposición al atazanavir en estado estacionario.
Otros agentes		
Antiácidos y medicaciones con búfer	↓ atazanavir	Se esperan menores concentraciones plasmáticas de atazanavir si se administran antiácidos, incluidas las medicaciones con búfer, junto con REYATAZ. REYATAZ debe administrarse 2 hs. antes o 1 h. después de estas medicaciones.
Antiarrítmicos: amiodarona, bepridilo, lidocaína (sistémica), quinidina	↑ amiodarona, bepridilo, lidocaína (sistémica), quinidina	La coadministración con REYATAZ tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o mortales, y no ha sido estudiada. Es necesario tener precaución, y se recomienda monitorear la concentración terapéutica de estos fármacos si se usan de manera concomitante con REYATAZ.
Anticoagulantes: warfarina	↑ warfarina	La coadministración con REYATAZ tiene el potencial de producir hemorragias serias y/o mortales, y no ha sido estudiada. Se recomienda monitorear la INR (*International Normalized Ratio* – Relación Normalizada Internacional).
Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos	↑ antidepresivos tricíclicos	La coadministración con REYATAZ tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o mortales, y no ha sido estudiada. Se recomienda monitorear la concentración de estos fármacos si se usan de manera concomitante con REYATAZ.
trazodona	↑ trazodona	El uso concomitante de trazodona y REYATAZ, con o sin ritonavir, puede incrementar las concentraciones plasmáticas de trazodona. Se han observado eventos adversos de náuseas, mareos, hipotensión y síncope luego de la coadministración de trazodona y ritonavir. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP3A4 tal como REYATAZ, la combinación debe usarse con precaución y se debe considerar una disminución de la dosis de trazodona.
Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol	***REYATAZ/ ritonavir:*** ↑ ketoconazol ↑ itraconazol	La coadministración de ketoconazol sólo ha sido estudiada con REYATAZ sin ritonavir (aumento insignificante del ABC y la $C_{máx}$ del atazanavir). Debido al efecto del ritonavir sobre el ketoconazol, las dosis altas de ketoconazol e itraconazol (>200 mg/día) deben ser usadas con precaución con REYATAZ/ritonavir.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 871 MESA DE ENTRADAS

Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
Antifúngicos: voriconazol	Efecto desconocido	La coadministración de voriconazol y REYATAZ, con o sin ritonavir, no ha sido estudiada. La administración de voriconazol con ritonavir 100 mg cada 12 horas disminuyó el ABC del voriconazol en estado estacionario en un promedio de 39%. No debe administrarse voriconazol a pacientes que reciben REYATAZ/ritonavir, a menos que una evaluación de la relación riesgo/beneficio para el paciente lo justifique. La coadministración de voriconazol con REYATAZ (sin ritonavir) puede aumentar las concentraciones de atazanavir; sin embargo, no hay datos disponibles.
Contra la gota: colchicina	↑ colchicina	REYATAZ no debe coadministrarse con colchicina a pacientes con deterioro de la función renal o hepática. ***Posología recomendada de colchicina cuando se administra con REYATAZ:*** ***Tratamiento de exacerbaciones de la gota:*** 0,6 mg (1 tableta/comprimido) para 1 dosis, seguido de 0,3 mg (media tableta/comprimido) 1 hora después. No se debe repetir hasta transcurridos 3 días. ***Profilaxis de exacerbaciones de la gota:*** Si el régimen original era de 0,6 mg *dos veces al día*, se debe ajustar el régimen a 0,3 mg *una vez al día.* Si el régimen original era de 0,6 mg *una vez al día*, se debe ajustar el régimen a 0,3 mg *una vez día de por medio.* ***Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF):*** Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede administrarse como 0,3 mg dos veces al día).
Antimicobacterianos: rifabutina	↑ rifabutina	Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina de hasta el 75% (por ejemplo, 150 mg día por medio o 3 veces por semana). Se requiere aumentar el monitoreo para detectar reacciones adversas asociadas con la rifabutina, incluida la neutropenia.
Benzodiacepinas: midazolam administrado por vía parenteral[b]	↑ midazolam	El uso concomitante de midazolam parenteral con REYATAZ puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. La coadministración debe efectuarse en un entorno que asegure un estrecho monitoreo clínico y un adecuado manejo médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Deberá considerarse una reducción de la dosis de midazolam, en especial si se administra más de una dosis única de midazolam. La coadministración de midazolam oral con REYATAZ está CONTRAINDICADA.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 872 MESA DE ENTRADAS

Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
Bloqueadores del canal de calcio: diltiazem	↑ diltiazem y desacetil-diltiazem	Es necesario tener precaución. Se debe considerar una reducción de la dosis de diltiazem del 50%, y se recomienda efectuar un monitoreo por electrocardiograma. La coadministración de REYATAZ/ritonavir con diltiazem no ha sido estudiada.
Por ejemplo, felodipina, nifedipina, nicardipina y verapamilo	↑ bloqueador del canal de calcio	Es necesario tener precaución. Se debe considerar titular la dosis del bloqueador del canal de calcio. Se recomienda efectuar un monitoreo por electrocardiograma.
Antagonistas de los receptores de endotelina: bosentan	↓ atazanavir ↑ bosentan	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden reducirse cuando se administra bosentan con REYATAZ sin ritonavir. No se recomienda la coadministración de bosentan y REYATAZ sin ritonavir. ***Coadministración de bosentan en pacientes que reciben REYATAZ/ritonavir:*** Para los pacientes que han recibido REYATAZ/ritonavir durante al menos 10 días, comenzar el bosentan con una dosis de 62,5 mg una vez al día o día de por medio, en base a la tolerabilidad individual. ***Coadministración de REYATAZ/ritonavir en pacientes que reciben bosentan:*** Discontinuar el bosentan al menos 36 horas antes de comenzar REYATAZ/ritonavir. Al menos 10 días después de comenzar REYATAZ/ritonavir, reanudar el bosentan con una dosis de 62,5 mg una vez al día o día de por medio, según la tolerabilidad individual.
Inhibidores de HMG-CoA reductasa: atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Titular cuidadosamente la dosis de atorvastatina y usar la menor dosis necesaria. La dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg/día. El riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis, puede incrementarse cuando se usan inhibidores de la proteasa del VIH, incluido REYATAZ, en combinación con estos fármacos.
Antagonistas del receptor H_2	↓ atazanavir	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir disminuyeron sustancialmente cuando se administró REYATAZ 400 mg una vez por día simultáneamente con famotidina 40 mg dos veces por día, lo que puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. ***En pacientes sin tratamiento previa:*** REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día con alimento debe administrarse simultáneamente y/o al menos 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H_2. Se puede usar una dosis de

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 873 MESA DE ENTRADAS

Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la coacentración de atazanavir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
		antagonista del receptor H_2 comparable con famotidina 20 mg una vez por día hasta una dosis comparable con famotidina 40 mg dos veces por día junto con REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg en pacientes no tratados previamente. O Para los pacientes que no toleran ritonavir, REYATAZ 400 mg una vez por día con alimento se debe administrar al menos 2 horas antes y al menos 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H_2. Ninguna dosis única del antagonista del receptor H_2 debe exceder una dosis equivalente a famotidina 20 mg, y la dosis diaria total no deberá exceder una dosis equivalente a famotidina 40 mg. Sin embargo, no se debe usar REYATAZ sin ritonavir en mujeres embarazadas. ***En pacientes previamente tratados:*** Cuando se administra un antagonista del receptor H_2 a un paciente que recibe REYATAZ con ritonavir, la dosis del antagonista del receptor H_2 no debe exceder una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces por día, y las dosis de REYATAZ y ritonavir deben administrarse simultáneamente y/o al menos 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H_2. • REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con un antagonista del receptor H_2. Para las mujeres embarazadas que toman REYATAZ con ritonavir y un antagonista del receptor H_2, véase *Posología/Dosis y Administración (2.3).* • REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con tenofovir y un antagonista del receptor H_2. Para las mujeres embarazadas que toman REYATAZ con ritonavir y tenofovir y un antagonista del receptor H_2, véase *Posología/Dosis y Administración (2.3).*
Anticonceptivos hormonales: etinil estradiol y norgestimato o noretindrona	↓ etinil estradiol ↑ norgestimato[c]	Usar con precaución si se considera la coadministración de REYATAZ o REYATAZ/ritonavir con anticonceptivos orales. Si se administra un anticonceptivo oral con REYATAZ más ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral contenga al menos 35 mcg de etinil estradiol. Si se administra REYATAZ sin ritonavir, el anticonceptivo oral no debe contener más de 30 mcg de etinil estradiol.
	↑ etinil estradiol ↑ noretindrona[d]	Los potenciales riesgos en materia de seguridad incluyen sustanciales aumentos de la exposición a la progesterona. Se desconocen los efectos a largo plazo de los aumentos en la concentración del agente progestacional y podrían incrementar el riesgo de resistencia a la

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 84 FECHA DE ENTRADA

Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
		insulina, dislipidemia y acné.
		La coadministración de REYATAZ o REYATAZ/ritonavir con otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, parche anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo o anticonceptivos inyectables) o anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de noretindrona o norgestimato, o menos de 25 mcg de etinil estradiol, no ha sido estudiada; por lo tanto, se recomienda utilizar métodos alternativos de anticoncepción.
Inmunosupresores: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunosupresores	Se recomienda monitorear la concentración terapéutica de los agentes inmunosupresores cuando se los coadministra con REYATAZ.
Beta-agonistas inhalados: salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración de salmeterol con REYATAZ. El uso concomitante de salmeterol y REYATAZ puede causar un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos asociados con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Esteroide inhalatorio/nasal: fluticasona	***REYATAZ*** ↑ fluticasona	El uso concomitante de propionato de fluticasona y REYATAZ (sin ritonavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona. Usar con precaución. Considerar alternativas para el propionato de fluticasona, en particular en los casos de uso prolongado.
	REYATAZ/ ritonavir ↑ fluticasona	El uso concomitante de propionato de fluticasona y REYATAZ/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona, lo que ocasiona concentraciones séricas significativamente reducidas de cortisol. Se han reportado efectos corticosteroides sistémicos, incluidos síndrome de Cushing y supresión adrenal, durante el uso posterior a la comercialización del producto en pacientes que recibían ritonavir y propionato de fluticasona administrado por inhalación o por vía intranasal. La coadministración de propionato de fluticasona y REYATAZ/ritonavir no se recomienda a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos colaterales corticosteroides sistémicos [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
Antibióticos macrólidos: claritromicina	↑ claritromicina ↓ 14-OH claritromicina ↑ atazanavir	Las mayores concentraciones de claritromicina pueden causar prolongaciones de QTc; por consiguiente, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina del 50% cuando se la coadministra con REYATAZ. Asimismo, las concentraciones del metabolito activo 14-OH claritromicina se ven significativamente reducidas; considerar una terapia alternativa para las indicaciones distintas de infecciones debidas al complejo *Mycobacterium avium*

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 875 MESA DE ENTRADA

Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
		coadministración de REYATAZ/ritonavir con claritromicina no se ha estudiado.
Opioides: buprenorfina	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina	La coadministración de buprenorfina y REYATAZ con o sin ritonavir aumenta la concentración plasmática de buprenorfina y norbuprenorfina. La coadministración de REYATAZ más ritonavir con buprenorfina requiere el monitoreo clínico de la sedación y los efectos cognitivos. Podrá considerarse una reducción de la dosis de buprenorfina. No se prevé que la coadministración de buprenorfina y REYATAZ con ritonavir disminuya las concentraciones plasmáticas de atazanavir. La coadministración de buprenorfina y REYATAZ sin ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No debe coadministrarse REYATAZ sin ritonavir junto con buprenorfina.
Inhibidores de PDE5: sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo	↑ sildenafilo ↑ tadalafilo ↑ vardenafilo	La coadministración con REYATAZ no ha sido estudiada pero puede ocasionar un aumento en los eventos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, que incluyen hipotensión, síncope, trastornos visuales y priapismo. ***Uso de inhibidores de PDE5 para la hipertensión arterial pulmonar (HAP):*** El uso de sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HAP) está contraindicado con REYATAZ [véase *Contraindicaciones (4)*]. Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para el uso de tadalafilo con REYATAZ: Coadministración de tadalafilo en pacientes que reciben REYATAZ (con o sin ritonavir): ▪ Para los pacientes que han recibido REYATAZ (con o sin ritonavir) durante al menos una semana, comenzar tadalafilo con 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. Coadministración de REYATAZ (con o sin ritonavir) en pacientes que reciben tadalafilo: ▪ Evitar el uso de tadalafilo cuando se comienza REYATAZ (con o sin ritonavir). Dejar de usar tadalafilo al menos 24 horas antes de comenzar REYATAZ (con o sin ritonavir). Al menos una semana después de comenzar REYATAZ (con o sin ritonavir),

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 876 DE ENTRADAS

Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
		reanudar tadalafilo con 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. ***Uso de inhibidores de PDE5 para la disfunción eréctil:*** Usar sildenafilo con precaución en dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos. Usar tadalafilo con precaución en dosis reducidas de 10 mg cada 72 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos. **REYATAZ/ritonavir:** Usar vardenafilo con precaución en dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 72 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos. **REYATAZ:** Usar vardenafilo con precaución en dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 24 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos.
Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol	↓ atazanavir	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir disminuyeron sustancialmente cuando se administró REYATAZ 400 mg o REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg una vez por día junto con omeprazol 40 mg una vez por día, lo cual puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. ***En pacientes sin tratamiento previo:*** La dosis del inhibidor de la bomba de protones no debe exceder el equivalente a una dosis de 20 mg de omeprazol y debe administrarse aproximadamente 12 horas antes de la dosis de REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg. ***En pacientes previamente tratados:*** No se deben usar inhibidores de la bomba de protones en pacientes previamente tratados que reciben REYATAZ.

[a] Para conocer la magnitud de las interacciones, véase *Farmacología Clínica, Tablas 17* y *18 (12.3).*
[b] Véase *Contraindicaciones (4), Tabla 3,* para midazolam administrado por vía oral.
[c] En combinación con atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez por día.
[d] En combinación con atazanavir 400 mg una vez por día.

7.4 Fármacos sin interacciones observadas o previstas con REYATAZ

No se prevén interacciones clínicamente significativas entre atazanavir y sustratos de CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 o CYP2E1. No se prevén

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 877 MESA DE ENTRADA

interacciones clínicamente significativas entre atazanavir administrado con ritonavir y sustratos de CYP2C8. Véase la información completa sobre prescripción para ritonavir a fin de obtener información sobre otras potenciales interacciones medicamentosas con ritonavir.

Sobre la base de los perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre REYATAZ y dapsona, trimetoprima/ sulfametoxazol, azitromicina o eritromicina. REYATAZ no interactúa con sustratos de CYP2D6 (por ejemplo, nortriptilina, desipramina, metoprolol). Asimismo, no se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente significativa cuando se coadministró REYATAZ con metadona, fluconazol, acetaminofeno o atenolol. [Véase *Farmacología Clínica, Tablas 17* y *18 (12.3)*.]

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo categoría B

Síntesis de riesgos

El atazanavir ha sido evaluado en una limitada cantidad de mujeres durante el embarazo y el período post-parto. Los datos disponibles sobre humanos y animales sugieren que el atazanavir no aumenta el riesgo de defectos graves de nacimiento en general, en comparación con el índice habitual. Sin embargo, dado que los estudios realizados en humanos no pueden descartar la posibilidad de daños, REYATAZ sólo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Se han producido casos de síndrome de acidosis láctica, a veces fatales, e hiperlactatemia sintomática en mujeres embarazadas que tomaban REYATAZ en combinación con análogos nucleósidos. Los análogos nucleósidos están asociados con un mayor riesgo de sufrir síndrome de acidosis láctica.

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.A.T. FOLIO 878 DE ENTRADAS

Consideraciones clínicas

Dosificación durante el embarazo y el período post-parto:

- REYATAZ no debe administrarse sin ritonavir.
- REYATAZ sólo debe administrarse a mujeres embarazadas infectadas con subtipos del VIH-1 susceptibles al atazanavir.
- Para las mujeres embarazadas, no se requiere ajuste de la dosis de REYATAZ, con las siguientes excepciones:
  - Para mujeres embarazadas previamente tratadas durante el segundo o el tercer trimestre, cuando se coadministra REYATAZ con un antagonista del receptor H_2 o tenofovir, se recomienda REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg una vez al día. No se cuenta con datos suficientes para recomendar una dosis de REYATAZ para usar con un antagonista del receptor H_2 *y* tenofovir en mujeres embarazadas que han sido previamente tratadas.
- No se requiere ajuste de la dosis para las pacientes en el período post-parto. Sin embargo, las pacientes deben ser estrechamente monitoreadas para detectar eventos adversos, debido a que las exposiciones al atazanavir pueden ser más altas durante los primeros 2 meses luego del parto. [Véase *Posología/Dosis y Administración (2, 2.3)* y *Farmacología Clínica (12.3)*.]

Datos en humanos

Ensayos clínicos: En el ensayo clínico AI424-182, se administró REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg o 400 mg/100 mg) en combinación con zidovudina/lamivudina a 41 mujeres embarazadas infectadas con el VIH durante el segundo o el tercer trimestre. Entre las 39 mujeres que completaron el estudio, 38 alcanzaron un nivel de ARN del VIH <50 copias/mL en el momento del parto. Seis de 20 mujeres (30%) que tomaban REYATAZ/ritonavir 300 mg/100 mg y 13 de 21 mujeres (62%) que tomaban REYATAZ/ritonavir 400 mg/100 mg experimentaron hiperbilirrubinemia (bilirrubina total mayor o igual a 2,6 veces el límite superior del rango normal). No se observaron casos de acidosis láctica en el ensayo clínico AI424-182.

Las concentraciones de atazanavir en la sangre del cordón umbilical fetal fueron aproximadamente 12–19% de las concentraciones maternas. Entre los 40 lactantes nacidos de 40 madres infectadas con el VIH, todos tuvieron resultados de ensayo negativos para ADN del VIH-1 en el momento del parto y/o durante los primeros 6

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 879 FECHA DE ENTRADA

meses post-parto. Los 40 lactantes recibieron tratamiento antirretroviral profiláctico que contenía zidovudina. No se observó evidencia de hiperbilirrubinemia severa (niveles de bilirrubina total superiores a 20 mg/dL) ni encefalopatía bilirrubínica aguda o crónica entre los neonatos en este estudio. Sin embargo, 10/36 lactantes (28%) (6 de 38 semanas de gestación o más, y 4 de 38 semanas de gestación o menos) tuvieron niveles de bilirrubina de 4 mg/dL o más dentro del primer día de vida.

La falta de diversidad étnica constituyó una limitación para el estudio. En la población del estudio, 33/40 lactantes (83%) eran negros/afroamericanos, quienes tienen menor incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal que los caucásicos y asiáticos. Asimismo, las mujeres con incompatibilidad de Rh fueron excluidas, así como aquellas que tenían un bebé anterior que había desarrollado enfermedad hemolítica y/o ictericia patológica neonatal (que requería fototerapia).

Además, de los 38 lactantes que tuvieron muestras de glucosa recolectadas el primer día de vida, 3 tuvieron muestras de glucosa sérica adecuadamente recolectadas con valores <40 mg/dL que no podían atribuirse a intolerancia a la glucosa materna, a un parto difícil o a sepsis.

Datos del Registro de Embarazos durante el Tratamiento con Antirretrovirales: Desde enero de 2010, el Registro de Embarazos durante el Tratamiento con Antirretrovirales (APR) ha recibido informes prospectivos de 635 casos de exposición a regímenes que contenían atazanavir (425 casos de exposición en el primer trimestre, y 160 y 50 casos de exposición en el segundo y el tercer trimestre, respectivamente). Se produjeron defectos de nacimiento en 9 de 393 (2,3%) de los nacimientos vivos (exposición durante el primer trimestre) y 5 de 212 (2,4%) nacimientos vivos (exposición durante el segundo/tercer trimestre). Entre las mujeres embarazadas de la población de referencia de EE.UU., el índice habitual de defectos de nacimiento es del 2,7%. No hubo asociación entre atazanavir y los defectos de nacimiento en general observados en el APR.

Farmacocinética del atazanavir en el embarazo

[Véase *Farmacología Clínica (12.3)*.]

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 880 MESA DE ENTRADA

Datos en animales

En estudios de reproducción realizados en animales, no se observó evidencia de teratogenicidad en la cría de animales a niveles de exposición sistémica al fármaco (ABC) de 0,7 veces (en conejos) a 1,2 veces (en ratas) superiores a aquellas observadas con la dosis clínica humana (300 mg/día de atazanavir reforzado con 100 mg/día de ritonavir). En los estudios de desarrollo pre- y post-natal realizados en ratas, el atazanavir causó pérdida de peso corporal o supresión del aumento de peso en la cría animal con una exposición materna al fármaco (ABC) 1,3 veces mayor a la exposición humana con esta dosis clínica. Sin embargo, también se produjo toxicidad materna a este nivel de exposición.

8.3 Lactancia

Los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades recomiendan a las mujeres infectadas con VIH no amamantar a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión post-natal del VIH. Se desconoce si el atazanavir se excreta en la leche humana. Tanto por el riesgo de transmitir el VIH como por el potencial de reacciones adversas serias en bebés en etapa de lactancia, **se les debe indicar a las madres que no amamanten a sus hijos si se encuentran en tratamiento con REYATAZ.**

8.4 Uso pediátrico

REYATAZ no debe ser administrado a pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad debido al riesgo de *kernicterus*.

No se han establecido la seguridad, la actividad ni los perfiles farmacocinéticos de REYATAZ en pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 6 años de edad.

La seguridad, el perfil farmacocinético y la respuesta virológica de REYATAZ se evaluaron en pacientes pediátricos en un ensayo clínico multicéntrico de diseño abierto PACTG 1020A [véase *Farmacología Clínica (12.3)* y *Estudios Clínicos (14.3)*]. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue en general similar al observado en adultos [véase *Reacciones Adversas (6.2)*]. Véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)* para obtener las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 881 MESA DE ENTRADAS

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos realizados con REYATAZ no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad en adelante para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Teniendo en cuenta una comparación de valores farmacocinéticos medios luego de una dosis única para $C_{máx}$ y ABC, no se recomienda un ajuste de la dosis sobre la base de la edad. En general, se debe tener una precaución adecuada en la administración y el monitoreo de REYATAZ en pacientes geriátricos que refleje la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia con fármacos.

8.6 Edad/Género

Se llevó a cabo un estudio de la farmacocinética del atazanavir en individuos sanos jóvenes (n=29; 18-40 años de edad) y geriátricos (n=30; ≥65 años de edad). No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes debido a la edad o al género.

8.7 Deterioro de la función renal

En individuos sanos, la eliminación renal del atazanavir inalterado fue de aproximadamente el 7% de la dosis administrada. REYATAZ ha sido estudiado en sujetos adultos con deterioro renal severo (n=20), incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, con dosis múltiples de 400 mg una vez por día. La $C_{máx}$ media del atazanavir fue un 9% menor, el ABC fue un 19% mayor, y la $C_{mín}$ fue un 96% mayor en sujetos con deterioro renal severo no sometidos a hemodiálisis (n=10) que en sujetos de edad, peso y género similar con una función renal normal. El atazanavir no resultó eliminado en grado apreciable durante la hemodiálisis. 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 $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ fueron entre aproximadamente un 25% y un 43% menores que en los sujetos con una función renal normal. Se desconoce el mecanismo que opera detrás de esta disminución. No debe administrarse REYATAZ a pacientes previamente tratados por VIH con enfermedad renal en estadio terminal sometidos a hemodiálisis. [Véase *Posología/Dosis y Administración (2.4)*.]

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Márquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 882 MESA DE ENTRADA

8.8 Deterioro de la función hepática

El atazanavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. El REYATAZ se ha estudiado en pacientes adultos con deterioro hepático de moderado a severo (14 individuos con Child-Pugh B y 2 con Child-Pugh C) luego de una dosis única de 400 mg. El $ABC_{(0-\infty)}$ promedio fue un 42% mayor en los individuos con deterioro de la función hepática que en los voluntarios sanos. El promedio de la vida media del atazanavir en individuos con deterioro de la función hepática fue de 12,1 horas en comparación con 6,4 horas en los voluntarios sanos. Cabe esperar mayores concentraciones de atazanavir en pacientes con un deterioro moderado o severo de la función hepática. No se ha estudiado la farmacocinética de REYATAZ en combinación con ritonavir en individuos con deterioro hepático. No debe administrarse REYATAZ a pacientes con deterioro hepático severo. No se recomienda usar REYATAZ/ritonavir en pacientes con deterioro hepático. [Véase *Posología/Dosis y Administración (2.5)* y *Advertencias y Precauciones (5.5)*.]

10 SOBREDOSIS

La experiencia acerca de sobredosis aguda de REYATAZ en humanos es limitada. Se ha administrado dosis únicas de hasta 1200 mg a voluntarios sanos sin que sufrieran efectos adversos sintomáticos. Una única sobredosis auto-administrada de 29,2 g de REYATAZ en un paciente infectado con VIH (73 veces la dosis recomendada de 400 mg) se asoció con bloqueo bifascicular asintomático y prolongación del intervalo PR. Estos eventos se resolvieron espontáneamente. A dosis altas que conducen a elevadas exposiciones al fármaco, se puede observar ictericia debido a la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) (sin cambios asociados en la función hepática en los ensayos) o prolongación del intervalo PR. [Véase *Advertencias y Precauciones (5.2, 5.4)* y *Farmacología Clínica (12.2)*.]

El tratamiento de la sobredosis con REYATAZ debe consistir en medidas generales de apoyo, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y electrocardiograma, y la observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, se debe proceder a la eliminación del atazanavir no absorbido por emesis o lavado gástrico. También se puede administrar carbón activado para ayudar a eliminar el fármaco no absorbido. No existe un antídoto específico para la sobredosis con REYATAZ. Debido a que el atazanavir es

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 883 MESA DE ENTRADAS

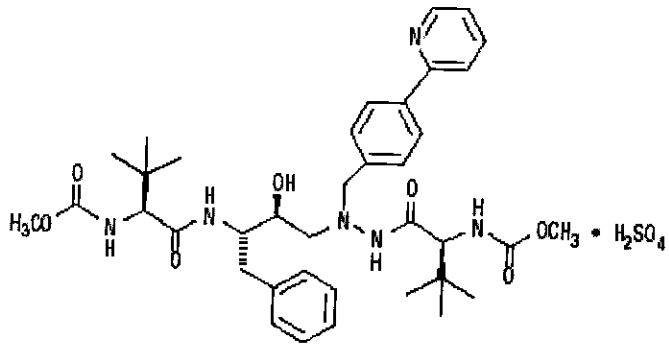
metabolizado extensamente por el hígado y su unión a las proteínas es muy alta, la diálisis no suele ser beneficiosa para eliminar significativamente este medicamento.

Válido para Argentina:
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.

11 DESCRIPCIÓN

REYATAZ (atazanavir) es un inhibidor azapéptido de la proteasa del VIH-1.

La denominación química 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 704,9. El atazanavir tiene la siguiente fórmula estructural:



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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El atazanavir es un fármaco antiviral [véase *Farmacología Clínica (12.4)*].

12.2 Farmacodinamia

Efectos en el electrocardiograma

Se ha observado una prolongación del intervalo PR dependiente de la concentración y de la dosis en el electrocardiograma de voluntarios sanos que recibieron atazanavir en

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 884 FECHA DE ENTRADA

un estudio controlado con placebo (AI424-076), el cambio máximo promedio (± desviación estándar) en el intervalo PR respecto del valor previo a la dosis fue de 24 (±15) mseg luego de la dosis oral de 400 mg de atazanavir (n=65) en comparación con 13 (±11) mseg luego de la dosis de placebo (n=67). Las prolongaciones del intervalo PR en este estudio fueron asintomáticas. Se dispone de información limitada sobre el potencial de una interacción farmacodinámica en seres humanos entre el atazanavir y otros fármacos que prolongan el intervalo PR del electrocardiograma. [Véase *Advertencias y Precauciones (5.2).*]

Se determinaron los efectos electrocardiográficos del atazanavir en un estudio de farmacología clínica efectuado en 72 individuos sanos. Se compararon dosis orales de 400 mg y 800 mg con el placebo; el atazanavir no produjo ningún efecto dependiente de la concentración sobre el intervalo QTc (usando la corrección de Fridericia). En 1793 pacientes infectados con VIH que recibieron regímenes antirretrovirales, la prolongación del intervalo QTc fue comparable en los regímenes con atazanavir y con el control. Ningún individuo sano ni paciente infectado con VIH tratado con atazanavir en los ensayos clínicos tuvo un intervalo QTc >500 mseg. [Véase *Advertencias y Precauciones (5.2).*]

En un estudio farmacocinético entre atazanavir 400 mg una vez por día y diltiazem 180 mg una vez por día, un sustrato de CYP3A, hubo un incremento de 2 veces en la concentración plasmática del diltiazem y un efecto aditivo en el intervalo PR. En un estudio farmacocinético que comparó atazanavir 400 mg una vez por día y atenolol 50 mg una vez por día, no hubo ningún efecto aditivo sustancial de atazanavir y atenolol sobre el intervalo PR. [Véase *Advertencias y Precauciones (5.2).*]

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del atazanavir se evaluó en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados con VIH después de la administración de REYATAZ 400 mg una vez por día y después de la administración de REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (véase Tabla 14).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

N.M.A.T. FOLIO 885 FECHA DE ENTRADA

Tabla 14: Farmacocinética del atazanavir en estado estacionario en individuos sanos o pacientes infectados con VIH después de ingerir alimentos

	400 mg una vez por día		300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día	
Parámetro	**Individuos sanos (n=14)**	**Pacientes infectados con VIH (n=13)**	**Individuos sanos (n=28)**	**Pacientes infectados con VIH (n=10)**
$C_{máx}$ (ng/mL)				
Media geométrica (CV%)	5199 (26)	2298 (71)	6129 (31)	4422 (58)
Media (SD)	5358 (1371)	3152 (2231)	6450 (2031)	5233 (3033)
$T_{máx}$ (h)				
Mediana	2,5	2,0	2,7	3,0
ABC (ng•h/mL)				
Media geométrica (CV%)	28132 (28)	14874 (91)	57039 (37)	46073 (66)
Media (SD)	29303 (8263)	22262 (20159)	61435 (22911)	53761 (35294)
T-medio (h)				
Media (SD)	7,9 (2,9)	6,5 (2,6)	18,1 (6,2)[a]	8,6 (2,3)
$C_{mín}$ (ng/mL)				
Media geométrica (CV%)	159 (88)	120 (109)	1227 (53)	636 (97)
Media (SD)	218 (191)	273 (298)[b]	1441 (757)	862 (838)

[a] n=26.

[b] n=12.

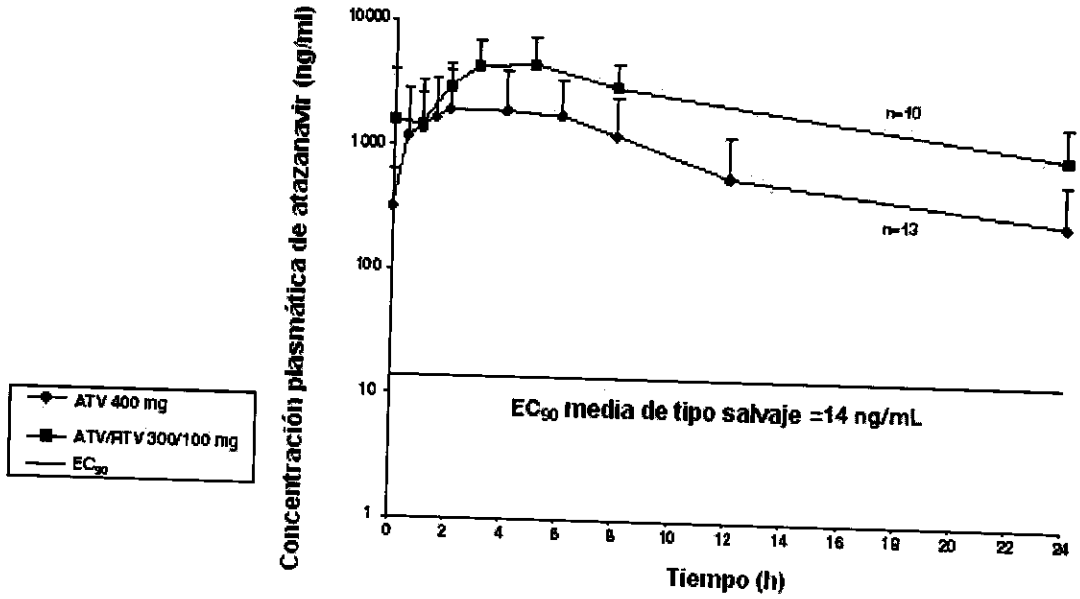
La Figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas medias de atazanavir en estado estacionario luego de la administración de REYATAZ 400 mg una vez por día (en forma de dos cápsulas de 200 mg) junto con una comida liviana y luego de la administración de REYATAZ 300 mg (en forma de dos cápsulas de 150 mg) junto con ritonavir 100 mg una vez por día con una comida liviana en pacientes adultos infectados con VIH.

Figura 1: Concentraciones plasmáticas medias (SD) en estado estacionario de atazanavir 400 mg (n=13) y 300 mg con ritonavir (n=10) para pacientes adultos infectados con VIH

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS Folio 886



Absorción

El atazanavir se absorbe rápidamente, con un $T_{máx}$ de aproximadamente 2,5 horas. El atazanavir demuestra una farmacocinética no lineal con incrementos que son más que proporcionales a la dosis en los valores de ABC y $C_{máx}$ en el rango de dosificación de 200-800 mg una vez por día. El estado estacionario se alcanza entre los días 4 y 8, con una acumulación de aproximadamente 2,3 veces.

Efecto de los alimentos

La administración de REYATAZ junto con alimentos incrementa la biodisponibilidad y reduce la variabilidad farmacocinética. La administración de una dosis única de 400 mg de REYATAZ junto con una comida liviana (357 kcal, 8,2 g de grasas, 10,6 g de proteínas) dio como resultado un aumento del 70% en ABC y un aumento del 57% en $C_{máx}$ respecto de la administración en ayunas. La administración de una dosis única de 400 mg de REYATAZ con una comida con alto contenido graso (721 kcal, 37,3 g de grasas, 29,4 g de proteínas) dio como resultado un aumento medio de ABC del 35% sin cambios en $C_{máx}$ respecto de la administración en ayunas. La administración de REYATAZ con una comida liviana o con una comida con alto contenido graso disminuyó el coeficiente de variación de ABC y $C_{máx}$ a aproximadamente la mitad en comparación con la administración en ayunas.

La coadministración de una dosis única de 300 mg de REYATAZ y una dosis de 100 mg de ritonavir con una comida liviana (336 kcal, 5,1 g de grasas, 9,3 g de proteínas) dio como resultado un aumento del 33% en el ABC y un aumento del 40% en $C_{máx}$ y en

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 887 MESA DE ENTRADAS

la concentración de 24 horas de atazanavir con respecto a la administración en ayunas. La coadministración con una comida con alto contenido de grasas (951 kcal, 54,7 g de grasas, 35,9 g de proteínas) no afectó el ABC del atazanavir con respecto a la administración en ayunas y $C_{máx}$ estuvo dentro del 11% de los valores en estado de ayuno. La concentración de 24 horas luego de una comida con alto contenido de grasas aumentó en aproximadamente un 33% debido a la absorción retardada; el $T_{máx}$ medio aumentó de 2,0 a 5,0 horas. La coadministración de REYATAZ con ritonavir junto con una comida liviana o con alto contenido de grasas disminuyó el coeficiente de variación de ABC y $C_{máx}$ en aproximadamente 25% en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

El atazanavir se une en un 86% a las proteínas séricas humanas, y la unión a las proteínas es independiente de la concentración. El atazanavir se une a la alfa-1 glicoproteína ácida (AAG) y a la albúmina en grado similar (89% y 86%, respectivamente). En un estudio con dosis múltiples efectuado en pacientes infectados con VIH que recibieron una dosis diaria de 400 mg de REYATAZ junto con una comida liviana durante 12 semanas, se detectó atazanavir en el líquido encefalorraquídeo y en el semen. La relación líquido encefalorraquídeo/plasma para el atazanavir (n=4) osciló entre 0,0021 y 0,0226, y la relación semen/plasma (n=5) osciló entre 0,11 y 4,42.

Metabolismo

El atazanavir es extensamente metabolizado en el ser humano. Las principales vías de biotransformación del atazanavir en el ser humano consistieron en monooxigenación y dioxigenación. Otras vías de biotransformación menores para el atazanavir o sus metabolitos consistieron en glucuronidación, N-dealquilación, hidrólisis y oxigenación con deshidrogenación. Se han caracterizado dos metabolitos menores del atazanavir en plasma. Ninguno de ellos demostró actividad antiviral *in vitro*. Los estudios *in vitro* en los que se usaron microsomas hepáticos humanos sugirieron que el atazanavir es metabolizado por CYP3A.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Eliminación

Luego de una dosis única de 400 mg de ^{14}C-atazanavir, el 79% y el 13% de la radioactividad total se recuperó en la materia fecal y la orina, respectivamente. El

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 888 MESA DE ENTRADA

fármaco inalterado representó aproximadamente el 20% y el 7% de la dosis administrada en la materia fecal y la orina, respectivamente. El promedio de la vida media de eliminación del atazanavir en voluntarios sanos (n=214) y en pacientes adultos infectados con VIH (n=13) fue de aproximadamente 7 horas en estado estacionario luego de una dosis diaria de 400 mg junto con una comida liviana.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

Los parámetros farmacocinéticos para el atazanavir en estado estacionario en pacientes pediátricos fueron predichos por un modelo farmacocinético poblacional y se resumen en la Tabla 15 por rangos de peso correspondientes a las dosis recomendadas. [Véase *Posología/Dosis y Administración (2.2).*]

Tabla 15: Farmacocinética predicha del atazanavir en estado estacionario (formulación en cápsulas) con ritonavir en pacientes pediátricos infectados con el VIH

Peso corporal (rango en kg)	Dosis de atazanavir/ritonavir (mg)	Media geométrica de $C_{máx}$ (ng/mL) (CV%)	Media geométrica de ABC (ng•h/mL) (CV%)	Media geométrica de $C_{mín}$ (ng/mL) (CV%)
15 – <20	150/100	5213 (78,7%)	42902 (77,0%)	504 (99,5%)
20 – <40	200/100	4954 (81,7%)	42999 (78,5%)	562 (98,9%)
≥40	300/100	5040 (84,6%)	46777 (80,6%)	691 (98,5%)

Embarazo

Los datos farmacocinéticos de mujeres embarazadas infectadas con el VIH que recibieron REYATAZ Cápsulas con ritonavir se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16: Farmacocinética en estado estacionario de atazanavir con ritonavir en mujeres embarazadas infectadas con el VIH en estado alimentado

Parámetro farmacocinético	Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg		
	2do. trimestre (n=5[a])	3er. trimestre (n=20)	Post-parto[b] (n=34)
$C_{máx}$ (ng/mL) Media geométrica (CV%)	3078,85 (50)	3291,46 (48)	5721,21 (31)
ABC (ng•h/mL) Media geométrica (CV%)	27657,1 (43)	34251,5 (43)	61990,4 (32)
$C_{mín}$ (ng/mL)[c] Media geométrica (CV%)	538,70 (46)	668,48 (50)	1462,59 (45)

[a] Los datos disponibles durante el 2do. trimestre son limitados.
[b] Las concentraciones máximas y las ABC del atazanavir demostraron ser aproximadamente 28–43%

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 88 FECHA DE ENTRADA

Tabla 16: Farmacocinética en estado estacionario de atazanavir con ritonavir en mujeres embarazadas infectadas con el VIH en estado alimentado

	Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg

mayores durante el período post-parto (4–12 semanas) en comparación con las observadas históricamente en pacientes infectadas con el VIH no embarazadas. Las concentraciones plasmáticas mínimas del atazanavir fueron aproximadamente 2,2 veces mayores durante el período post-parto en comparación con aquellas observadas históricamente en pacientes infectadas con el VIH no embarazadas.

[c] $C_{mín}$ es la concentración 24 horas después de la dosis.

Datos sobre interacción medicamentosa

El atazanavir es un inhibidor de CYP3A dependiente del metabolismo, con un valor de K_{inact} de entre 0,05 y 0,06 min^{-1} y un valor de K_i de entre 0,84 y 1,0 μM. El atazanavir también es un inhibidor directo de UGT1A1 (K_i = 1,9 μM) y CYP2C8 (K_i = 2,1 μM).

Se ha demostrado que el atazanavir no induce su propio metabolismo *in vivo*, ni aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por CYP3A. En un estudio de dosis múltiples, REYATAZ disminuyó la relación urinaria entre 6β-OH cortisol endógeno y cortisol respecto de la condición basal, lo que indica que no se indujo la producción de CYP3A.

Se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas con REYATAZ y otros fármacos que probablemente se administren en forma concomitante y algunos fármacos que comúnmente se utilizan como sondas para determinar las interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la coadministración de REYATAZ en ABC, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ se sintetizan en las Tablas 17 y 18. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, véase *Interacciones Medicamentosas (7)*.

Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
atenolol	50 mg por día, d 7-11 (n=19) y d 19-23	400 mg por día, d 1-11 (n=19)	1,00 (0,89, 1,12)	0,93 (0,85, 1,01)	0,74 (0,65, 0,86)
claritromicina	500 mg dos veces por día, d 7-10 (n=29) y d 18-21	400 mg por día, d 1-10 (n=29)	1,06 (0,93, 1,20)	1,28 (1,16, 1,43)	1,91 (1,66, 2,21)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 290 MESA DE ENTRADAS

Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
didanosina (ddI) (comprimidos con búfer) más estavudina (d4T)[b]	ddI: 200 mg x 1 dosis d4T: 40 mg x 1 dosis (n=31)	400 mg x 1 dosis simultáneamente con ddI y d4T (n=31)	0,11 (0,06, 0,18)	0,13 (0,08, 0,21)	0,16 (0,10, 0,27)
	ddI: 200 mg x 1 dosis d4T: 40 mg x 1 dosis (n=32)	400 mg x 1 dosis 1 h después de ddI + d4T (n=32)	1,12 (0,67, 1,18)	1,03 (0,64, 1,67)	1,03 (0,61, 1,73)
ddI (cápsulas con recubrimiento entérico [RE])[c]	400 mg d 8 (con alimento) (n=34)	400 mg por día, d 2-8 (n=34)	1,03 (0,93, 1,14)	0,99 (0,91, 1,08)	0,98 (0,89, 1,08)
	400 mg d 19 (con alimento) (n=31)	300 mg/ritonavir 100 mg por día, d 9-19 (n=31)	1,04 (1,01, 1,07)	1,00 (0,96, 1,03)	0,87 (0,82, 0,92)
diltiazem	180 mg por día, d 7-11 (n=30) y d 19-23	400 mg por día, d 1-11 (n=30)	1,04 (0,96, 1,11)	1,00 (0,95, 1,05)	0,98 (0,90, 1,07)
efavirenz	600 mg por día, d 7-20 (n=27)	400 mg por día, d 1-20 (n=27)	0,41 (0,33, 0,51)	0,26 (0,22, 0,32)	0,07 (0,05, 0,10)
	600 mg por día, d 7-20 (n=13)	400 mg por día, d 1-6 (n=23), luego 300 mg/ritonavir 100 mg por día, 2 h antes de efavirenz, d 7-20 (n=13)	1,14 (0,83, 1,58)	1,39 (1,02, 1,88)	1,48 (1,24, 1,76)
	600 mg por día, d 11-24 (pm) (n=14)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (pm) (n=22), luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-24 (pm), (simultáneo con efavirenz) (n=14)	1,17 (1,08, 1,27)	1,00 (0,91, 1,10)	0,58 (0,49, 0,69)
famotidina	40 mg dos veces por día, d 7-12 (n=15)	400 mg por día, d 1-6 (n=45), d 7-12 (administración simultánea) (n=15)	0,53 (0,34, 0,82)	0,59 (0,40, 0,87)	0,58 (0,37, 0,89)
	40 mg dos veces por día, d 7-12 (n=14)	400 mg por día (pm), d 1-6 (n=14), d 7-12 (10 h después, 2 h antes de la famotidina) (n=14)	1,08 (0,82, 1,41)	0,95 (0,74, 1,21)	0,79 (0,60, 1,04)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 891 MESA DE ENTR

Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
	40 mg dos veces por día, d 11-20 (n=14)[d]	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (n=46), d 11-20[d] (administración simultánea) (n=14)	0,86 (0,79, 0,94)	0,82 (0,75, 0,89)	0,72 (0,64, 0,81)
	20 mg dos veces por día, d 11-17 (n=18)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día/tenofovir 300 mg por día, d 1-10 (am) (n=39), d 11-17 (am) (administración simultánea con famotidina am) (n=18)[e, f]	0,91 (0,84, 0,99)	0,90 (0,82, 0,98)	0,81 (0,69, 0,94)
	40 mg por día (pm), d 18-24 (n=20)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día/tenofovir 300 mg por día, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (12 h después de famotidina pm) (n=20)[f]	0,89 (0,81, 0,97)	0,88 (0,80, 0,96)	0,77 (0,63, 0,93)
	40 mg dos veces por día, d 18-24 (n=18)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día/tenofovir 300 mg por día, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (10 h después de famotidina pm y 2 h antes de famotidina am) (n=18)[f]	0,74 (0,66, 0,84)	0,79 (0,70, 0,88)	0,72 (0,63, 0,83)
	40 mg dos veces por día, d 11-20 (n=15)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (am) (n=46), luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-20 (am) (n=15)	1,02 (0,87, 1,18)	1,03 (0,86, 1,22)	0,86 (0,68, 1,08)
fluconazol	200 mg por día, d 11-20 (n=29)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (n=19), d 11-20 (n=29)	1,03 (0,95, 1,11)	1,04 (0,95, 1,13)	0,98 (0,85, 1,13)
ketoconazol	200 mg por día, d 7-13 (n=14)	400 mg por día, d 1-13 (n=14)	0,99 (0,77, 1,28)	1,10 (0,89, 1,37)	1,03 (0,53, 2,01)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 892 Nº DE ENTRADA

Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
nevirapina[g, h]	200 mg dos veces por día, d 1-23 (n=23)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 4-13, luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 14-23 (n=23)[i]	0,72 (0,60, 0,86) 1,02 (0,85, 1,24)	0,58 (0,48, 0,71) 0,81 (0,65, 1,02)	0,28 (0,20, 0,40) 0,41 (0,27, 0,60)
omeprazol	40 mg por día, d 7-12 (n=16)[j]	400 mg por día, d 1-6 (n=48), d 7-12 (n=16)	0,04 (0,04, 0,05)	0,06 (0,05, 0,07)	0,05 (0,03, 0,07)
	40 mg por día, d 11-20 (n=15)[j]	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-20 (n=15)	0,28 (0,24, 0,32)	0,24 (0,21, 0,27)	0,22 (0,19, 0,26)
	20 mg por día, d 17-23 (am) (n=13)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 7-16 (pm) (n=27), d 17-23 (pm) (n=13)[k, l]	0,61 (0,46, 0,81)	0,58 (0,44, 0,75)	0,54 (0,41, 0,71)
	20 mg por día, d 17-23 (am) (n=14)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 7-16 (am) (n=27), luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 17-23 (am) (n=14)[m, n]	0,69 (0,58, 0,83)	0,70 (0,57, 0,86)	0,69 (0,54, 0,88)
pitavastatina	4 mg una vez por día durante 5 días	300 mg una vez por día durante 5 días	1,13 (0,96, 1,32)	1,06 (0,90, 1,26)	ND
rifabutina	150 mg por día, d 15-28 (n=7)	400 mg por día, d 1-28 (n=7)	1,34 (1,14, 1,59)	1,15 (0,98, 1,34)	1,13 (0,68, 1,87)
rifampicina	600 mg por día, d 17-26 (n=16)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 7-16 (n=48), d 17-26 (n=16)	0,47 (0,41, 0,53)	0,28 (0,25, 0,32)	0,02 (0,02, 0,03)
ritonavir[o]	100 mg por día, d 11-20 (n=28)	300 mg por día, d 1-20 (n=28)	1,86 (1,69, 2,05)	3,38 (3,13, 3,63)	11,89 (10,23, 13,82)
telaprevir	750 mg cada 8 hs. durante 10 días (n=7)	300 mg una vez por día/ritonavir 100 mg una vez por día durante 20 días (n=7)	0,85 (0,73, 0,98)	1,17 (0,97, 1,43)	1,85 (1,40, 2,44)
tenofovir[p]	300 mg por día, d 9-16 (n=34)	400 mg por día, d 2-16 (n=34)	0,79 (0,73, 0,86)	0,75 (0,70, 0,81)	0,60 (0,52, 0,68)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 893 MESA DE ENTRADA

Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
	300 mg por día, d 15-42 (n=10)	300 mg/ritonavir 100 mg por día, d 1-42 (n=10)	0,72[q] (0,50, 1,05)	0,75[q] (0,58, 0,97)	0,77[q] (0,54, 1,10)

[a] A menos que se indique lo contrario, datos proporcionados en condiciones de alimentación.

[b] Todos los fármacos fueron suministrados en ayunas.

[c] 400 mg de ddI RE y REYATAZ se administraron juntos con alimento los días 8 y 19.

[d] REYATAZ 300 mg más ritonavir 100 mg una vez por día coadministrados con famotidina 40 mg dos veces por día dieron como resultado una $C_{máx}$ promedio geométrico de atazanavir que fue similar y valores de ABC y $C_{mín}$ que fueron 1,79 y 4,46 veces mayores en comparación con REYATAZ 400 mg una vez por día solo.

[e] Se observaron resultados similares cuando se administró famotidina 20 mg dos veces por día 2 horas después y 10 horas antes de atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg más tenofovir 300 mg.

[f] Atazanavir/ritonavir/tenofovir se administraron luego de una comida liviana.

[g] El estudio se realizó en individuos infectados con VIH.

[h] En comparación con los datos históricos de atazanavir 400 mg sin nevirapina (n=13), la relación de medias geométricas (intervalos de confianza del 90%) para $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ fueron de 1,42 (0,98, 2,05), 1,64 (1,11, 2,42) y 1,25 (0,66, 2,36), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 300/100 mg; y 2,02 (1,42, 2,87), 2,28 (1,54, 3,38) y 1,80 (0,94, 3,45), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 400/100 mg.

[i] Diseño de grupos paralelos; n=23 para atazanavir/ritonavir más nevirapina, n=22 para atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg sin nevirapina. Los pacientes fueron tratados con nevirapina antes del ingreso en el estudio.

[j] Omeprazol 40 mg se administró con el estómago vacío 2 horas antes de REYATAZ.

[k] Omeprazol 20 mg se administró 30 minutos antes de una comida liviana por la mañana y REYATAZ 300 mg más ritonavir 100 mg por la noche luego de una comida liviana, con una separación de 12 horas respecto del omeprazol.

[l] REYATAZ 300 mg más ritonavir 100 mg una vez por día separado por 12 horas del omeprazol 20 mg diario dio como resultado aumentos en el ABC media geométrica de atazanavir (10%) y en C_{min} (2,4 veces), con una disminución de $C_{máx}$ (29%) respecto de REYATAZ 400 mg una vez por día en ausencia de omeprazol (días del estudio 1–6).

[m] Omeprazol 20 mg se administró 30 minutos antes de una comida liviana por la mañana y REYATAZ 400 mg más ritonavir 100 mg una vez por día después de una comida liviana, 1 hora después del omeprazol. Los efectos sobre las concentraciones de atazanavir fueron similares cuando REYATAZ 400 mg más ritonavir 100 mg se separó de omeprazol 20 mg por un lapso de 12 horas.

[n] REYATAZ 400 mg más ritonavir 100 mg una vez por día administrado con omeprazol 20 mg una vez por día dio como resultado aumentos en el ABC media geométrica de atazanavir (32%) y en $C_{mín}$ (3,3 veces), con una disminución de $C_{máx}$ (26%) respecto de REYATAZ 400 mg una vez por día en ausencia de omeprazol (días del estudio 1–6).

[o] En comparación con los datos históricos sobre atazanavir 400 mg por día, la administración de atazanavir/ritonavir 300/100 mg por día aumentó los valores promedios geométricos de $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ de atazanavir en 18%, 103% y 671%, respectivamente.

[p] Nótese que se observaron resultados similares en estudios en donde la administración de tenofovir y REYATAZ se espació 12 horas.

[q] Relación entre atazanavir más ritonavir más tenofovir y atazanavir más ritonavir. Atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg da como resultado una mayor exposición a atazanavir que atazanavir 400 mg (véase nota[o]). Los valores promedios geométricos de los parámetros farmacocinéticos de atazanavir cuando se lo coadministró con ritonavir y tenofovir fueron: $C_{máx}$ = 3190 ng/mL, ABC = 34459 ng•h/mL y $C_{mín}$ = 491 ng/mL. El estudio se llevó a cabo en individuos infectados con VIH.

ND = no disponible.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marques
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 894 MESA DE ENTR

Tabla 18: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
acetaminofeno	1 g dos veces por día, d 1-20 (n=10)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-20 (n=10)	0,87 (0,77, 0,99)	0,97 (0,91, 1,03)	1,26 (1,08, 1,46)
atenolol	50 mg por día, d 7-11 (n=19) y d 19-23	400 mg por día, d 1-11 (n=19)	1,34 (1,26, 1,42)	1,25 (1,16, 1,34)	1,02 (0,88, 1,19)
claritromicina	500 mg dos veces por día, d 7-10 (n=21) y d 18-21	400 mg por día, d 1-10 (n=21)	1,50 (1,32, 1,71) OH-claritromicina: 0,28 (0,24, 0,33)	1,94 (1,75, 2,16) OH-claritromicina: 0,30 (0,26, 0,34)	2,60 (2,35, 2,88) OH-claritromicina: 0,38 (0,34, 0,42)
didanosina (ddI) (comprimidos con búfer) más estavudina (d4T)[b]	ddI: 200 mg x 1 dosis; d4T: 40 mg x 1 dosis (n=31)	400 mg x 1 dosis simultáneamente con ddI y d4T (n=31)	ddI: 0,92 (0,84, 1,02) d4T: 1,08 (0,96, 1,22)	ddI: 0,98 (0,92, 1,05) d4T: 1,00 (0,97, 1,03)	ND d4T: 1,04 (0,94, 1,16)
ddI (cápsulas con recubrimiento entérico [RE])[c]	400 mg d 1 (en ayunas), d 8 (con alimento) (n=34)	400 mg por día, d 2-8 (n=34)	0,64 (0,55, 0,74)	0,66 (0,60, 0,74)	1,13 (0,91, 1,41)
	400 mg d 1 (en ayunas), d 19 (con alimento) (n=31)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 9-19 (n=31)	0,62 (0,52, 0,74)	0,66 (0,59, 0,73)	1,25 (0,92, 1,69)
diltiazem	180 mg por día, d 7-11 (n=28) y d 19-23	400 mg por día, d 1-11 (n=28)	1,98 (1,78, 2,19) desacetil-diltiazem: 2,72 (2,44, 3,03)	2,25 (2,09, 2,16) desacetil-diltiazem: 2,65 (2,45, 2,87)	2,42 (2,14, 2,73) desacetil-diltiazem: 2,21 (2,02, 2,42)
etinil estradiol y noretindrona[d]	Ortho-Novum® 7/7/7 por día, d 1-29 (n=19)	400 mg por día, d 16-29 (n=19)	etinil estradiol: 1,15 (0,99, 1,32) noretindrona: 1,67 (1,42, 1,96)	etinil estradiol: 1,48 (1,31, 1,68) noretindrona: 2,10 (1,68, 2,62)	etinil estradiol: 1,91 (1,57, 2,33) noretindrona: 3,62 (2,57, 5,09)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 895 MESA DE ENTRADAS

Tabla 18: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ[a]

Fármaco coadmioistrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
etinil estradiol y norgestimato[e]	Ortho Tri-Cyclen® por día, d 1-28 (n=18), luego Ortho Tri-Cyclen® LO por día, d 29-42[f] (n=14)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 29-42 (n=14)	etinil estradiol: 0,84 (0,74, 0,95) 17-desacetil norgestimato:[g] 1,68 (1,51, 1,88)	etinil estradiol: 0,81 (0,75, 0,87) 17-desacetil norgestimato:[g] 1,85 (1,67, 2,05)	etinil estradiol: 0,63 (0,55, 0,71) 17-desacetil norgestimato:[g] 2,02 (1,77, 2,31)
fluconazol	200 mg por día, d 1-10 (n=11) y 200 mg por día, d 11-20 (n=29)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-20 (n=29)	1,05 (0,99, 1,10)	1,08 (1,02, 1,15)	1,07 (1,00, 1,15)
metadona	dosis de mantenimiento estable, d 1-15 (n=16)	400 mg por día, d 2-15 (n=16)	(R)-metadona[h] 0,91 (0,84, 1,0) total: 0,85 (0,78, 0,93)	(R)-metadona[h] 1,03 (0,95, 1,10) total: 0,94 (0,87, 1,02)	(R)-metadona[h] 1,11 (1,02, 1,20) total: 1,02 (0,93, 1,12)
nevirapina[i, j]	200 mg dos veces por día, d 1-23 (n=23)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 4-13, luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 14-23 (n=23)	1,17 (1,09, 1,25)	1,25 (1,17, 1,34)	1,32 (1,22, 1,43)
			1,21 (1,11, 1,32)	1,26 (1,17, 1,36)	1,35 (1,25, 1,47)
omeprazol[k]	40 mg dosis única, d 7 y d 20 (n=16)	400 mg por día, d 1-12 (n=16)	1,24 (1,04, 1,47)	1,45 (1,20, 1,76)	ND
rifabutina	300 mg por día, d 1-10, luego 150 mg por día, d 11-20 (n=3)	600 mg por día[l], d 11-20 (n=3)	1,18 (0,94, 1,48) 25-O-desacetil-rifabutina: 8,20 (5,90, 11,40)	2,10 (1,57, 2,79) 25-O-desacetil-rifabutina: 22,01 (15,97, 30,34)	3,43 (1,98, 5,96) 25-O-desacetil-rifabutina: 75,6 (30,1, 190,0)
	150 mg dos veces por semana, d 1-15 (n=7)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-17 (n=7)	2,49[m] (2,03, 3,06) 25-O-desacetil-rifabutina: 7,77 (6,13, 9,83)	1,48[m] (1,19, 1,84) 25-O-desacetil-rifabutina: 10,90 (8,14, 14,61)	1,40[m] (1,05, 1,87) 25-O-desacetil-rifabutina: 11,45 (8,15, 16,10)
pitavastatina	4 mg una vez por día durante 5 días	300 mg una vez por día durante 5 días	(1,60) (1,39, 185)	(1,31) (1,23, 1,39)	ND

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 896 MESA DE ENTRADA

Tabla 18: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
rosiglitazona[n]	4 mg dosis única, d 1, 7, 17 (n=14)	400 mg por día, d 2-7, luego 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 8-17 (n=14)	1,08 (1,03, 1,13) 0,97 (0,91, 1,04)	1,35 (1,26, 1,44) 0,83 (0,77, 0,89)	ND ND
rosuvastatina	Dosis única de 10 mg	300 mg una vez por día/ritonavir 100 mg una vez por día durante 7 días	↑7 veces[o]	↑3 veces[o]	ND
saquinavir[p] (cápsulas de gelatina blanda)	1200 mg por día, d 1-13 (n=7)	400 mg por día, d 7-13 (n=7)	4,39 (3,24, 5,95)	5,49 (4,04, 7,47)	6,86 (5,29, 8,91)
telaprevir	750 mg cada 8 hs. durante 10 días (n=14)	300 mg una vez por día/ritonavir 100 mg una vez por día durante 20 días (n=14)	(0,79) (0,74, 0,84)	(0,80) (0,76, 0,85)	(0,85) (0,75, 0,98)
tenofovir[q]	300 mg por día, d 9-16 (n=33) y d 24-30 (n=33)	400 mg por día, d 2-16 (n=33)	1,14 (1,08, 1,20)	1,24 (1,21, 1,28)	1,22 (1,15, 1,30)
	300 mg por día, d 1-7 (pm) (n=14), d 25-34 (pm) (n=12)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 25-34 (am) (n=12)[r]	1,34 (1,20, 1,51)	1,37 (1,30, 1,45)	1,29 (1,21, 1,36)
lamivudina + zidovudina	150 mg lamivudina + 300 mg zidovudina dos veces por día, d 1-12 (n=19)	400 mg por día, d 7-12 (n=19)	lamivudina: 1,04 (0,92, 1,16) zidovudina: 1,05 (0,88, 1,24) zidovudina glucuronida: 0,95 (0,88, 1,02)	lamivudina: 1,03 (0,98, 1,08) zidovudina: 1,05 (0,96, 1,14) zidovudina glucuronida: 1,00 (0,97, 1,03)	lamivudina: 1,12 (1,04, 1,21) zidovudina: 0,69 (0,57, 0,84) zidovudina glucuronida: 0,82 (0,62, 1,08)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Márquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 897 Nº Sg. DE ENTRADA

Tabla 18: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadmiaistrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$

[a] A menos que se indique lo contrario, datos proporcionados en condiciones de alimentación.

[b] Todos los fármacos fueron suministrados en ayunas.

[c] 400 mg ddI RE y REYATAZ se administraron juntos con alimento los días 8 y 19.

[d] Tras la normalización adicional de la dosis de etinil estradiol 25 mcg con atazanavir respecto de etinil estradiol 35 mcg sin atazanavir, la relación de la media geométrica (intervalos de confianza del 90%) para $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ fueron de 0,82 (0,73, 0,92), 1,06 (0,95, 1,17) y 1,35 (1,11, 1,63), respectivamente.

[e] Tras la normalización adicional de la dosis de etinil estradiol 35 mcg con atazanavir/ritonavir respecto de etinil estradiol 25 mcg sin atazanavir/ritonavir, la relación de la media geométrica (intervalos de confianza del 90%) para $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ fueron de 1,17 (1,03, 1,34), 1,13 (1,05, 1,22) y 0,88 (0,77, 1,00), respectivamente.

[f] Todos los individuos pasaron por un período de introducción de la medicación de 28 días; un ciclo completo de Ortho Tri-Cyclen®. Ortho Tri-Cyclen® contiene 35 mcg de etinil estradiol. Ortho Tri-Cyclen® LO contiene 25 mcg de etinil estradiol. Los resultados se normalizaron en función de la dosis a una dosis de etinil estradiol de 35 mcg.

[g] 17-desacetil norgestimato es el componente activo del norgestimato.

[h] (R)-metadona es el isómero activo de metadona.

[i] El estudio se llevó a cabo en individuos infectados con VIH.

[j] Los individuos fueron tratados con nevirapina antes de su ingreso en el estudio.

[k] El omeprazol se usó como sonda metabólica para CYP2C19. Se administró 2 horas después de REYATAZ el día 7; y se administró solo 2 horas después de una comida liviana el día 20.

[l] No la dosis terapéutica recomendada de atazanavir.

[m] En comparación con 150 mg de rifabutina por día sola d1-10 (n=14). Total de rifabutina + 25-O-desacetil-rifabutina: ABC 2,19 (1,78, 2,69).

[n] La rosiglitazona se usó como sustrato de sonda para CYP2C8.

[o] Relación media (con o sin fármaco coadministrado). ↑ indica un aumento de la exposición a la rosuvastatina.

[p] La combinación de atazanavir y saquinavir 1200 mg por día produjo exposiciones diarias a saquinavir similares a los valores producidos por la dosificación terapéutica estándar de saquinavir a 1200 mg dos veces por día. Sin embargo, la $C_{máx}$ es aproximadamente un 79% mayor que aquella para la dosificación estándar de saquinavir (cápsulas de gelatina blanda) solo a 1200 mg dos veces por día.

[q] Nótese que se observaron resultados similares en un estudio en donde la administración de tenofovir y REYATAZ se espació 12 horas.

[r] La administración de tenofovir y REYATAZ se espació 12 horas.

ND = No disponible.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

El atazanavir (ATV) es un inhibidor azapéptido de la proteasa (PI) del VIH-1. El compuesto inhibe selectivamente el procesamiento específico del virus de las poliproteínas virales Gag y Gag-Pol en las células infectadas con VIH-1, con lo que evita la formación de viriones maduros.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LOREINA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 898 MESA DE ENTRADAS

Actividad antiviral en cultivos celulares

El atazanavir exhibe actividad anti-VIH-1 con una concentración efectiva media al 50% (CE_{50}) en ausencia de suero humano de entre 2 y 5 nM contra varios subtipos del VIH-1 aislados en laboratorio y clínicos, cultivados en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos, células CEM-SS y células MT-2. El atazanavir posee actividad contra los subtipos virales A, B, C, D, AE, AG, F, G y J del Grupo M del VIH-1 en cultivos celulares. El atazanavir presenta actividad variable contra los subtipos del VIH-2 (entre 1,9 y 32 nM), con valores de CE_{50} por sobre los valores de CE_{50} para los subtipos en casos de fracaso. Los estudios de la actividad antiviral con una combinación de dos fármacos con atazanavir no demostraron antagonismo en cultivos celulares 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 un aumento de la citotoxicidad.

Resistencia

En cultivos celulares: Se seleccionaron subtipos del VIH-1 con una menor susceptibilidad al atazanavir en cultivos celulares y se obtuvieron de pacientes tratados con atazanavir o atazanavir/ritonavir. A los 5 meses se seleccionaron en cultivos celulares subtipos de VIH-1 con una susceptibilidad entre 93 y 183 veces menor al atazanavir de tres subtipos virales diferentes. Las sustituciones en estos virus VIH-1 que contribuyeron a la resistencia al atazanavir incluyen I50L, N88S, I84V, A71V y M46I. También se observaron cambios en los sitios de escisión de la proteasa luego de la selección del fármaco. Los virus recombinantes que contenían la sustitución I50L sin otras sustituciones de PI mayores tuvieron un crecimiento retardado y mostraron una mayor susceptibilidad en cultivo celular a otros PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir). Las sustituciones I50L e I50V produjeron una resistencia selectiva a atazanavir y amprenavir, respectivamente, y aparentemente no ofrecieron resistencia cruzada.

Estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo: Comparación de REYATAZ reforzado con ritonavir y REYATAZ solo: El estudio AI424-089 comparó REYATAZ 300 mg una vez por día con ritonavir 100 mg versus REYATAZ 400 mg una vez por

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Márquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 895 MESA DE ENTRADAS

día cuando se administra con lamivudina y estavudina de liberación prolongada a pacientes infectados con el VIH que no fueron tratados previamente. En la Tabla 19 se muestra una síntesis del número de fracasos virológicos y subtipos de fracasos virológicos con resistencia al atazanavir en cada rama de tratamiento.

Tabla 19: Síntesis de fracasos virológicos[a] a la Semana 96 en el Estudio AI424-089: Comparación de REYATAZ mejorado con ritonavir vs. REYATAZ solo: Pacientes randomizados

	REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg (n=95)	REYATAZ 400 mg (n=105)
Fracaso virológico (≥50 copias/mL) a la Semana 96	15 (16%)	34 (32%)
Fracaso virológico con datos de genotipos y fenotipos	5	17
Subtipos de fracaso virológico con resistencia a atazanavir a la Semana 96	0/5 (0%)[b]	4/17 (24%)[b]
Subtipos de fracaso virológico con aparición de I50L a la Semana 96[c]	0/5 (0%)[b]	2/17 (12%)[b]
Subtipos de fracaso virológico con resistencia a lamivudina a la Semana 96	2/5 (40%)[b]	11/17 (65%)[b]

[a] El fracaso virológico incluye pacientes que nunca mostraron supresión hasta la Semana 96 y durante el estudio a la Semana 96, tuvieron rebote virológico o discontinuaron el tratamiento debido a una respuesta insuficiente de la carga viral.

[b] Porcentaje de subtipos de fracaso virológico con datos de genotipo y fenotipo.

[c] Mezcla de I50I/L surgida en otros 2 pacientes tratados con atazanavir 400 mg. Ningún aislado fue fenotípicamente resistente a atazanavir.

Estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo que recibieron REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg: En el estudio de fase III AI424-138, se realizó un análisis genotípico y fenotípico según fármaco recibido (*según tratados*) en muestras de pacientes que experimentaron fracaso virológico (ARN del VIH-1 ≥400 copias/mL) o discontinuaron el tratamiento antes de lograr la supresión con atazanavir/ritonavir (ATV/RTV) (n=39; 9%) y lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) (n=39; 9%) durante 96 semanas de tratamiento. En la rama de ATV/RTV, uno de los subtipos de fracaso virológico tuvo una disminución de 56 veces en la susceptibilidad al atazanavir que surgió durante la terapia con el desarrollo de las sustituciones asociadas con resistencia a PI, L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I/V y L90M. La sustitución M184V asociada con resistencia a los NRTI también surgió durante el tratamiento en este aislado que confiere resistencia a la emtricitabina. Dos subtipos de fracaso virológico en la rama de ATV/RTV presentaron resistencia fenotípica al ATV y sustituciones asociadas a un PI mayores definidas según la IAS en condición basal. La sustitución

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 900 ENTRADAS

I50L surgió durante el estudio en uno de estos subtipos de fracaso y estuvo asociada con una disminución de 17 veces en la susceptibilidad al ATV respecto de la condición basal; el otro aislado de fracaso con resistencia al ATV y sustituciones de PI (M46M/I e I84I/V) en condición basal presentó sustituciones adicionales de PI mayores definidas según la IAS (V32I, M46I e I84V) que surgieron durante el tratamiento con ATV asociadas con una disminución de 3 veces en la susceptibilidad al ATV respecto de la condición basal. Cinco de los subtipos de fracaso del tratamiento en la rama de ATV/RTV desarrollaron resistencia fenotípica a emtricitabina con surgimiento de las sustituciones M184I (n=1) o M184V (n=4) durante la terapia, y ninguno desarrolló resistencia fenotípica a tenofovir disoproxil. En la rama de LPV/RTV, uno de los subtipos de pacientes con fracaso virológico tuvo una disminución de 69 veces en la susceptibilidad a lopinavir que surgió durante la terapia, con el desarrollo de las sustituciones de PI L10V, V11I, I54V, G73S, y V82A, además de las sustituciones de PI basales L10L/I, V32I, I54I/V, A71I, G73G/S, V82V/A, L89V y L90M. Seis subtipos de fracaso virológico en la rama de LPV/RTV desarrollaron la sustitución M184V y resistencia fenotípica a la emtricitabina, y dos desarrollaron resistencia fenotípica a tenofovir disoproxil.

Estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo que recibieron REYATAZ 400 mg sin ritonavir: Los subtipos clínicos resistentes al atazanavir de pacientes sin tratamiento previo que experimentaron fracaso virológico con el tratamiento con REYATAZ 400 mg sin ritonavir con frecuencia desarrollaron una sustitución I50L (después de un promedio de 50 semanas de terapia con atazanavir), a menudo en combinación con una sustitución A71V, pero también desarrollaron una o más sustituciones de PI (por ejemplo, V32I, L33F, G73S, V82A, I85V o N88S) con o sin la sustitución I50L. En los pacientes sin tratamiento previo, los subtipos virales que desarrollaron la sustitución I50L, sin otras sustituciones de PI mayores, mostraron resistencia fenotípica al atazanavir pero conservaron en cultivos celulares la susceptibilidad a otros PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir); sin embargo, no se dispone de datos clínicos para demostrar el efecto de la sustitución I50L sobre la eficacia de los PI administrados con posterioridad.

Estudios clínicos de pacientes previamente tratados: En estudios de pacientes previamente tratados con atazanavir o atazanavir/ritonavir, la mayoría de los subtipos

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 901 MESA DE ENTRADAS

resistentes a atazanavir de los pacientes que experimentaron fracaso virológico desarrollaron sustituciones que se asociaron con resistencia a múltiples PI y mostraron una menor susceptibilidad a múltiples PI. Las sustituciones de proteasa más comunes que se desarrollaron en los subtipos virales de los pacientes que fracasaron en el tratamiento con atazanavir 300 mg una vez por día y ritonavir 100 mg una vez por día (junto con tenofovir y un NRTI) incluyeron V32I, L33F/V/I, E35D/G, M46I/L, I50L, F53L/V, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V y L89V/Q/M/T. Otras sustituciones que se desarrollaron durante el tratamiento con atazanavir/ritonavir, que incluyeron E34K/A/Q, G48V, I84V, N88S/D/T y L90M, se produjeron en menos del 10% de los subtipos de los pacientes. En general, si había múltiples sustituciones resistentes a PI en el virus del VIH-1 del paciente en condición basal, se desarrolló resistencia a atazanavir a través de sustituciones asociadas con resistencia a otros PI y ésta pudo incluir el desarrollo de la sustitución I50L. Se ha detectado la sustitución I50L en pacientes previamente tratados que experimentaron fracaso virológico luego del tratamiento a largo plazo. También surgieron cambios en el sitio de escisión de la proteasa en el tratamiento con atazanavir, pero su presencia no se correlacionó con el nivel de resistencia a atazanavir.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre PI. Los análisis fenotípicos y genotípicos basales de los subtipos clínicos obtenidos en ensayos clínicos con atazanavir de pacientes con experiencia en PI demostraron que los subtipos con resistencia cruzada a múltiples PI tenían resistencia cruzada al atazanavir. Más del 90% de los subtipos con sustituciones que incluían I84V o G48V fueron resistentes al atazanavir. Más del 60% de los subtipos que contenían L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/L o una modificación en V82 fueron resistentes al atazanavir, y el 38% de los subtipos que contenían una sustitución D30N, además de otras modificaciones, fueron resistentes al atazanavir. Los subtipos resistentes al atazanavir también presentaron resistencia cruzada a otros PI, y más del 90% de los subtipos fueron resistentes a indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir, y el 80% fue resistente a amprenavir. En los pacientes previamente tratados, los subtipos virales resistentes a PI que desarrollaron la sustitución I50L, además de otras sustituciones asociadas con resistencia a PI, también demostraron resistencia cruzada a otros PI.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 902 MESA DE ENTRADAS

Análisis genotípicos y fenotípicos basales y análisis del resultado virológico

El análisis genotípico y/o fenotípico del virus en condición basal puede ayudar a determinar la susceptibilidad al atazanavir antes de iniciar la terapia con atazanavir/ritonavir. En la Tabla 20 se muestra una asociación entre la respuesta virológica a las 48 semanas y la cantidad y el tipo de sustituciones primarias asociadas con resistencia a PI detectadas en subtipos de VIH-1 basales obtenidos de pacientes con experiencia en antirretrovirales que recibieron atazanavir/ritonavir una vez por día o lopinavir/ritonavir dos veces por día en el Estudio AI424-045.

En general, tanto la cantidad como el tipo de sustituciones de PI basales afectaron los índices de respuesta en pacientes previamente tratados. En el grupo de atazanavir/ritonavir, los pacientes tuvieron menores índices de respuesta cuando hubo 3 o más sustituciones de PI basales, incluida una sustitución en la posición 36, 71, 77, 82 ó 90, en comparación con los pacientes con 1 ó 2 sustituciones de PI, incluida una de estas sustituciones.

Tabla 20: Respuesta del ARN del VIH por cantidad y tipo de sustitución de PI basal, pacientes con experiencia en antirretrovirales del Estudio AI424-045, análisis realizado según fármaco recibido (*según tratados*)

Cantidad y tipo de sustituciones de PI basales[a]	Respuesta virológica = ARN del VIH <400 copias/mL[b] atazanavir/ritonavir (n=110)	lopinavir/ritonavir (n=113)
3 o más sustituciones primarias de PI que incluyen:[c]		
D30N	75% (6/8)	50% (3/6)
M36I/V	19% (3/16)	33% (6/18)
M46I/L/T	24% (4/17)	23% (5/22)
I54V/L/T/M/A	31% (5/16)	31% (5/16)
A71V/T/I/G	34% (10/29)	39% (12/31)
G73S/A/C/T	14% (1/7)	38% (3/8)
V77I	47% (7/15)	44% (7/16)
V82A/F/T/S/I	29% (6/21)	27% (7/26)
I84V/A	11% (1/9)	33% (2/6)
N88D	63% (5/8)	67% (4/6)
L90M	10% (2/21)	44% (11/25)
Cantidad de sustituciones primarias basales de PI[o]		
Todos los pacientes, según fármaco		

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Márquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 903 MESA DE ENTRADAS

recibido (*según tratados*)	58% (64/110)	59% (67/113)
0-2 sustituciones de PI	75% (50/67)	75% (50/67)
3-4 sustituciones de PI	41% (14/34)	43% (12/28)
5 sustituciones de PI o más	0% (0/9)	28% (5/18)

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

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

[c] Había una cantidad insuficiente de datos (n<3) para las sustituciones de PI V32I, I47V, G48V, I50V y F53L.

Los índices de respuesta de los pacientes previamente tratados con antirretrovirales en el Estudio AI424-045 fueron analizados por fenotipo basal (cambio en la susceptibilidad en cultivo celular respecto de la referencia, Tabla 21). Los análisis se basan en una población selecta de pacientes, en donde el 62% de los pacientes recibió un régimen basado en NNRTI antes del ingreso en el estudio en comparación con el 35% que recibió un régimen basado en PI. Se necesitan más datos para determinar puntos de inflexión clínicamente relevantes para REYATAZ.

Tabla 21: Fenotipo basal por resultado, pacientes previamente tratados con antirretrovirales en el Estudio AI424-045, análisis realizado según fármaco recibido (*según tratados*)

	Respuesta virológica = ARN del VIH <400 copias/mL[b]	
Fenotipo basal[a]	**atazanavir/ritonavir (n=111)**	**lopinavir/ritonavir (n=111)**
0-2	71% (55/78)	70% (56/80)
>2-5	53% (8/15)	44% (4/9)
>5-10	13% (1/8)	33% (3/9)
>10	10% (1/10)	23% (3/13)

[a] Cantidad de veces que cambió la susceptibilidad en cultivo celular respecto de la referencia de tipo salvaje.

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas con atazanavir durante dos años. En el estudio con ratones, se hallaron aumentos

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Márquez
Farmacéutico
Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 904 MESA DE ENTRADAS

relacionados con el fármaco en los adenomas hepatocelulares en las hembras que recibieron 360 mg/kg/día. La exposición sistémica al fármaco (ABC) en el NOAEL (nivel en el que no se observan efectos adversos) en las hembras (120 mg/kg/día) fue 2,8 veces y en los machos (80 mg/kg/día) fue 2,9 veces mayor que la exposición en humanos con la dosis clínica (300 mg/día de atazanavir reforzado con 100 mg/día de ritonavir, pacientes no embarazadas). En el estudio con ratas, no se observó un aumento relacionado con el fármaco en la incidencia de tumores con dosis de hasta 1200 mg/kg/día, para las cuales las ABC fueron 1,1 veces (machos) o 3,9 veces (hembras) aquellas medidas en humanos con la dosis clínica.

Mutagénesis

El atazanavir obtuvo un resultado positivo en un ensayo de clastogenicidad *in vitro* usando linfocitos humanos primarios, en ausencia y en presencia de activación metabólica. El atazanavir obtuvo un resultado negativo en el ensayo de mutación reversa Ames *in vitro*, en los ensayos de reparación de ADN y de micronúcleos *in vivo* en ratas, y en el ensayo de daño del ADN *in vivo* en duodeno de ratas (ensayo comet).

Deterioro de la fertilidad

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Pacientes adultos sin terapia antirretroviral previa

Estudio AI424-138: Estudio de 96 semanas para comparar la eficacia antiviral y la seguridad de atazanavir/ritonavir con lopinavir/ritonavir, cada uno en combinación con una dosis fija de tenofovir-emtricitabina en pacientes infectados con VIH-1 sin tratamiento previo. El Estudio AI424-138 es un estudio multicéntrico, randomizado, de etiqueta abierta y 96 semanas de duración, que comparó REYATAZ (300 mg una vez por día) más ritonavir (100 mg una vez por día) con lopinavir más ritonavir (400 mg/100 mg dos veces por día), cada uno en combinación con una dosis fija de tenofovir con emtricitabina (300 mg/200 mg una vez por día), en 878 pacientes no tratados

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 905 MESA DE ENTRADAS

previamente con antirretrovirales. Los pacientes tenían una edad promedio de 36 años (rango: 19–72), el 49% era caucásico, el 18% negro, el 9% asiático, el 23% hispano/mestizo/raza mixta, y el 68% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ en plasma era de 204 células/mm^3 (rango: 2 a 810 células/mm^3), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,94 $\log_{10}$ copias/mL (rango: 2,60 a 5,88 $\log_{10}$ copias/mL). La respuesta al tratamiento y los resultados hasta la Semana 96 se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22: Resultados del tratamiento a la Semana 96 (Estudio AI424-138)

Resultado	REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg (una vez por día) con tenofovir/emtricitabina (una vez por día)[a] (n=441) 96 Semanas	lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg (dos veces por día) con tenofovir/emtricitabina (una vez por día)[a] (n=437) 96 Semanas
Respondió[b, c, d]	75%	68%
Fracaso virológico[e]	17%	19%
Rebote	8%	10%
Nunca suprimió a la Semana 96	9%	9%
Muerte	1%	1%
Discontinuó debido a evento adverso	3%	5%
Discontinuó por otros motivos[f]	4%	7%

[a] Como combinación de dosis fija: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina una vez por día.

[b] Los pacientes alcanzaron un nivel de ARN del VIH <50 copias/mL a la Semana 96. Ensayo Roche Amplicor® v1.5 ultra-sensible.

[c] Análisis ITT preespecificado a la Semana 48 usando grupo según randomización: ATV/RTV 78% y LPV/RTV 76% [diferencia estimada: 1,7% (intervalo de confianza del 95%: -3,8%, 7,1%)].

[d] Análisis ITT preespecificado a la Semana 96 usando grupo según randomización: ATV/RTV 74% y LPV/RTV 68% [diferencia estimada: 6,1% (intervalo de confianza del 95%: 0,3%, 12,0%)].

[e] Incluye rebote viral y fracaso para lograr un nivel confirmado de ARN del VIH <50 copias/mL a la Semana 96.

[f] Incluye pacientes perdidos durante el seguimiento, retiro del paciente, falta de cumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

A lo largo de 96 semanas de terapia, la proporción de pacientes que respondieron entre los pacientes con una carga viral alta (es decir, un valor basal de ARN del VIH ≥100.000 copias/mL) fue comparable para las ramas de REYATAZ/ritonavir (165 de

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 906 MESA DE ENTRADAS

223 pacientes, 74%) y lopinavir/ritonavir (148 de 222 pacientes, 67%). A las 96 semanas, el incremento promedio en el recuento de células CD4+ desde la línea basal fue de 261 células/mm^3 para la rama de REYATAZ/ritonavir y de 273 células/mm^3 para la rama de lopinavir/ritonavir.

Estudio AI424-034: REYATAZ una vez por día en comparación con efavirenz una vez por día, cada uno en combinación con una dosis fija de lamivudina + zidovudina dos veces por día. El Estudio AI424-034 fue un ensayo multicéntrico, randomizado, a doble ciego, en el que se comparó REYATAZ (400 mg una vez por día) con efavirenz (600 mg una vez por día), cada uno en combinación con una dosis fija de lamivudina (3TC) (150 mg) y zidovudina (ZDV) (300 mg) administrada dos veces por día, en 810 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo. Los pacientes tenían una edad promedio de 34 años (rango: 18 a 73), el 36% era hispano, el 33% era caucásico y el 65% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ era de 321 células/mm^3 (rango: 64 a 1424 células/mm^3), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,8 $\log_{10}$ copias/mL (rango: 2,2 a 5,9 $\log_{10}$ copias/mL). La respuesta al tratamiento y los resultados hasta la Semana 48 se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23: Resultados del tratamiento randomizado a la Semana 48 (Estudio AI424-034)

Resultado	REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[d] (n=405)	efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[d] (n=405)
Respondió[a]	67% (32%)	62% (37%)
Fracaso virológico[b]	20%	21%
Rebote	17%	16%
Nunca suprimió a la Semana 48	3%	5%
Muerte	-	<1%
Discontinuó debido a evento adverso	5%	7%
Discontinuó por otros motivos[c]	8%	10%

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 907 MESA DE ENTRADAS

[a] Los pacientes alcanzaron y mantuvieron un nivel confirmado de ARN del VIH <400 copias/mL (<50 copias/mL) a la Semana 48. Ensayo Roche Amplicor HIV-1 Monitor†, versión de ensayo 1.0 o 1.5 según fuera geográficamente apropiado.
[b] Incluye rebote viral y fracaso para lograr un nivel confirmado de ARN del VIH <400 copias/mL a la Semana 48.
[c] Incluye pacientes perdidos durante el seguimiento, retiro del paciente, falta de cumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.
[d] Como combinación de dosis fija: 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina dos veces por día.

A lo largo de 48 semanas de terapia, la proporción de pacientes que respondieron entre los pacientes con una carga viral alta (es decir, un valor basal de ARN del VIH ≥100.000 copias/mL) fue comparable para las ramas de REYATAZ y efavirenz. El incremento promedio en el recuento de células CD4+ desde la línea basal fue de 176 células/mm^3 para la rama de REYATAZ y de 160 células/mm^3 para la rama de efavirenz.

Estudio AI424-008: REYATAZ 400 mg una vez por día en comparación con REYATAZ 600 mg una vez por día y en comparación con nelfinavir 1250 mg dos veces por día, cada uno en combinación con estavudina y lamivudina dos veces por día. El Estudio AI424-008 fue un ensayo randomizado, multicéntrico, de 48 semanas de duración, con ciego respecto de la dosis de REYATAZ, en el que se comparó REYATAZ a dos niveles de dosis (400 mg y 600 mg una vez por día) con nelfinavir (1250 mg dos veces por día), cada uno en combinación con estavudina (40 mg) y lamivudina (150 mg) administradas dos veces por día a 467 pacientes sin experiencia en el tratamiento con antirretrovirales. Los pacientes tenían una edad promedio de 35 años (rango: 18 a 69), el 55% era caucásico y el 63% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ era de 295 células/mm^3 (rango: 4 a 1003 células/mm^3), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,7 $\log_{10}$ copias/mL (rango: 1,8 a 5,9 $\log_{10}$ copias/mL). La respuesta al tratamiento y los resultados a la Semana 48 se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24: Resultados del tratamiento randomizado a la Semana 48 (Estudio AI424-008)

Resultado	REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + estavudina (n=181)	nelfinavir 1250 mg dos veces por día + lamivudina + estavudina (n=91)
Respondió[a]	67% (33%)	59% (38%)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. LORENA MAURO Apoderada
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Adolfo M. Marquez Farmacéutico Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 908 MESA DE ENTRADAS

Fracaso virológico[b]	24%	27%
Rebote	14%	14%
Nunca suprimió a la Semana 48	10%	13%
Muerte	<1%	-
Discontinuó debido a evento adverso	1%	3%
Discontinuó por otros motivos[c]	7%	10%

[a] Los pacientes alcanzaron y mantuvieron un nivel confirmado de ARN del VIH <400 copias/mL (<50 copias/mL) a la Semana 48. Ensayo Roche Amplicor HIV-1 Monitor†, versión de ensayo 1.0 o 1.5 según fuera geográficamente apropiado.

[b] Incluye rebote viral y fracaso para lograr un nivel confirmado de ARN del VIH <400 copias/mL a la Semana 48.

[c] Incluye pacientes perdidos durante el seguimiento, retiro del paciente, falta de cumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

A lo largo de 48 semanas de terapia, el incremento promedio desde la condición basal en el recuento de células CD4+ fue de 234 células/mm^3 para la rama de REYATAZ 400 mg y de 211 células/mm^3 para la rama de nelfinavir.

14.2 Pacientes adultos sometidos a terapia antirretroviral previa

Estudio AI424-045: REYATAZ una vez por día + ritonavir una vez por día en comparación con REYATAZ una vez por día + saquinavir (cápsulas de gelatina blanda) una vez por día, y en comparación con lopinavir + ritonavir dos veces por día, cada uno en combinación con tenofovir + un NRTI. El Estudio AI424-045 es un ensayo randomizado y multicéntrico que se está llevando a cabo actualmente, en el que se compara REYATAZ (300 mg una vez por día) más ritonavir (100 mg una vez por día) con REYATAZ (400 mg una vez por día) más saquinavir cápsulas de gelatina blanda (1200 mg una vez por día), y con lopinavir + ritonavir (400 mg/100 mg dos veces por día), cada uno en combinación con tenofovir y un NRTI, en 347 pacientes (de 358 pacientes randomizados) que experimentaron un fracaso virológico en regímenes HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – Terapia antirretroviral muy activa) que contenían PI, NRTI y NNRTI. El tiempo promedio de exposición previa a los antirretrovirales fue de 139 semanas para los PI, de 283 semanas para los NRTI y de 85 semanas para los NNRTI. La edad promedio fue de 41 años (rango: 24 a 74); el 60% era caucásico y el 78% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ era de 338 células/mm^3 (rango: 14 a 1543 células/mm^3), y el nivel promedio basal de

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Márquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 909 MESA DE ENTRADAS

ARN del VIH-1 en plasma era de 4,4 log_{10} copias/mL (rango: 2,6 a 5,88 log_{10} copias/mL).

Los resultados del tratamiento a la Semana 48 para las ramas de tratamiento con REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir se presentan en la Tabla 25. REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir fueron similares para la medición del resultado de eficacia primaria de la diferencia promediada en el tiempo del cambio en el nivel de ARN del VIH desde la línea basal. El Estudio AI424-045 no fue lo suficientemente grande como para permitir arribar a la conclusión definitiva de que REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir son equivalentes en cuanto a la medición del resultado de eficacia secundaria de las proporciones por debajo del límite inferior de detección de ARN del VIH. [Véase *Farmacología Clínica, Tablas 20* y *21 (12.4)*.]

Tabla 25: Resultados del tratamiento a la Semana 48 en el Estudio AI424-045 (pacientes con experiencia previa con antirretrovirales)

Resultado	REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg una vez por día + tenofovir + 1 NRTI (n=119)	lopinavir/ritonavir (400/100 mg) dos veces por día + tenofovir + 1 NRTI (n=118)	Diferencia[a] (REYATAZ-lopinavir/ritonavir) (IC)
Cambio en el ARN del VIH desde la línea basal (log_{10} copias/mL)[b]	-1,58	-1,70	+0,12[c] (-0,17, 0,41)
Cambio en CD4+ desde la línea basal (células/mm^3)[d]	116	123	-7 (-67, 52)
Porcentaje de pacientes que respondieron[e]			
ARN del VIH <400 copias/mL[b]	55%	57%	-2,2% (-14,8%, 10,5%)
ARN del VIH <50 copias/mL[b]	38%	45%	-7,1% (-19,6%, 5,4%)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 910 MESA DE ENTRADAS

[a] Diferencia promediada en el tiempo a la Semana 48 para ARN del VIH; diferencia a la Semana 48 en los porcentajes de ARN del VIH y cambios promedio en CD4+, REYATAZ/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir; IC = intervalo de confianza del 97,5% para el cambio en ARN del VIH; intervalo de confianza del 95% para otros.

[b] Ensayo Roche Amplicor HIV-1 Monitor†, versión de ensayo 1.5.

[c] Medición del resultado de eficacia primaria definida por el protocolo.

[d] Basado en los pacientes con mediciones del recuento de células CD4+ en la línea basal y a la Semana 48 (REYATAZ/ritonavir, n=85; lopinavir/ritonavir, n=93).

[e] Los pacientes alcanzaron y mantuvieron un nivel confirmado de ARN del VIH-1 <400 copias/mL (<50 copias/mL) a la Semana 48.

Ningún paciente en la rama de tratamiento con REYATAZ/ritonavir y tres pacientes en la rama de tratamiento con lopinavir/ritonavir experimentaron un evento de CDC Categoría C nuevo durante el estudio.

En el Estudio AI424-045, el cambio promedio desde la línea basal en el ARN del VIH-1 plasmático para REYATAZ 400 mg con saquinavir (n=115) fue de –1,55 $\log_{10}$ copias/mL, y la diferencia promediada en el tiempo del cambio de los niveles de ARN del VIH-1 versus lopinavir/ritonavir fue de 0,33. El correspondiente incremento promedio en el recuento de células CD4+ fue de 72 células/mm^3. A las 48 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes de esta rama de tratamiento con niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 <400 (<50) copias/mL fue del 38% (26%). En este estudio, la coadministración de REYATAZ y saquinavir no proporcionó una eficacia adecuada [véase *Interacciones Medicamentosas (7)*].

El Estudio AI424-045 también comparó los cambios desde la línea basal en los valores de lípidos. [Véase *Reacciones Adversas (6.1)*.]

Estudio AI424-043: El Estudio AI424-043 fue un ensayo randomizado, de diseño abierto y multicéntrico en el que se comparó REYATAZ (400 mg una vez por día) con lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg dos veces por día), cada uno en combinación con dos NRTI, en 300 pacientes que experimentaron fracaso virológico a sólo un régimen previo que contenía PI. A lo largo de 48 semanas, la proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 <400 (<50) copias/mL fue del 49% (35%) para los pacientes randomizados a REYATAZ (n=144) y del 69% (53%) para los pacientes randomizados a lopinavir/ritonavir (n=146). El cambio promedio desde la línea basal fue de –1,59 $\log_{10}$ copias/mL en la rama de tratamiento con REYATAZ y de –2,02 $\log_{10}$

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. LORENA MAURO Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Adolfo M. Marquez Farmacéutico

A.N.M.A.T. FOLIO 911 MESA DE ENTRADAS

copias/mL en la rama de tratamiento con lopinavir/ritonavir. Sobre la base de los resultados de este estudio, se puede afirmar que REYATAZ sin ritonavir es inferior a lopinavir/ritonavir en pacientes con experiencia en PI con fracaso virológico previo, y por lo tanto no se recomienda para estos pacientes.

14.3 Pacientes pediátricos

La evaluación de la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de REYATAZ se basa en datos del ensayo clínico multicéntrico de diseño abierto PACTG 1020A, realizado en pacientes de 3 meses a 21 años de edad. En este estudio, 193 pacientes (86 sin experiencia previa con antirretrovirales y 107 con experiencia con antirretrovirales) recibieron REYATAZ una vez por día, con o sin ritonavir, en combinación con dos NRTI.

Se evaluó a 105 pacientes (de 6 a menos de 18 años de edad) tratados con la formulación en cápsulas de REYATAZ, con o sin ritonavir. Usando un análisis ITT, las proporciones generales de pacientes sin y con experiencia con antirretrovirales, con un ARN del VIH <400 copias/mL en la Semana 96, fueron 51% (22/43) y 34% (21/62), respectivamente. Las proporciones globales de pacientes sin y con experiencia con antirretrovirales, con un ARN del VIH <50 copias/mL en la Semana 96, fueron 47% (20/43) y 24% (15/62), respectivamente. El aumento de la mediana respecto de la condición basal en el recuento absoluto de CD4 a las 96 semanas de terapia fue de 335 células/mm^3 en pacientes sin experiencia con antirretrovirales y de 220 células/mm^3 en pacientes con experiencia con antirretrovirales.

16 PRESENTACIÓN/CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANEJO

REYATAZ Cápsulas está disponible en las siguientes concentraciones y configuraciones de frascos plásticos con tapa a prueba de niños.

Concentración del producto*	Color del esqueleto de la cápsula (tapa/cuerpo)	Marcas en la cápsula (color de tinta)		Cápsulas por frasco
		Tapa	Cuerpo	
100 mg	Azul/blanco	BMS 100 mg (blanco)	3623 (azul)	60
150 mg	Azul/azul celeste	BMS 150 mg	3624	60

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 912 MESA DE ENTRADAS

		(blanco)	(azul)	
200 mg	Azul/azul	BMS 200 mg (blanco)	3631 (blanco)	60
300 mg	Rojo/azul	BMS 300 mg (blanco)	3622 (blanco)	30
* Equivalente de atazanavir como sulfato de atazanavir.				

Algunas concentraciones no están disponibles en todos los países.

Conservar REYATAZ Cápsulas a temperatura ambiente inferior a 30°C.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

La etiqueta del frasco del producto lleva la siguiente leyenda para pacientes y médicos: **ALERTA: Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que NO deben ser administrados con REYATAZ.**

REYATAZ no es una cura para la infección por VIH-1, y los pacientes pueden continuar desarrollando enfermedades asociadas con la infección por VIH-1, incluidas infecciones oportunistas. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico cuando usan REYATAZ.

Se debe advertir a los pacientes que eviten las acciones que puedan contagiar la infección por VIH-1 a otras personas.

- **No compartir agujas ni otros instrumentos para inyección.**
- **No compartir objetos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.**
- **No mantener ningún tipo de relación sexual sin protección.** Practicar siempre el sexo seguro usando preservativos de látex o poliuretano para reducir la probabilidad de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.
- **No amamantar a su hijo.** No se sabe si REYATAZ pasa al bebé a través de la leche materna o si puede dañar al bebé. Además, las madres con VIH-1 no deben amamantar a sus hijos, ya que el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 913 MESA DE ENTRADAS

17.1 Instrucciones de dosificación

Se les debe informar a los pacientes que las disminuciones sostenidas de ARN del VIH en plasma se han asociado con un menor riesgo de progresión hacia el SIDA y la muerte. Los pacientes deben permanecer bajo supervisión médica mientras toman REYATAZ. Se les debe indicar que tomen REYATAZ con la comida todos los días y que tomen las demás medicaciones antirretrovirales concomitantes según se les indicó. REYATAZ siempre debe usarse en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Los pacientes no deben alterar la dosis ni discontinuar la terapia sin consultarlo con el médico. Si el paciente olvida una dosis de REYATAZ, debe tomarla tan pronto como sea posible y luego volver a su régimen habitual. Sin embargo, si se la saltea, no debe duplicar la siguiente.

17.2 Interacciones medicamentosas

REYATAZ puede interactuar con algunos fármacos; por lo tanto, se les debe indicar a los pacientes que le informen al médico sobre el uso de cualquier otro medicamento de venta bajo receta, de venta libre o productos de origen vegetal, en particular la hierba de San Juan.

Los pacientes que reciben un inhibidor de PDE5 y atazanavir deben saber que quizá tengan mayor riesgo de sufrir eventos adversos asociados con los inhibidores de PDE5, que incluyen hipotensión, síncope, trastornos visuales y priapismo, y que deben reportar prontamente cualquier síntoma a su médico.

Se les debe informar a los pacientes que sildenafilo (usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar) está contraindicado con REYATAZ y que los ajustes de dosis son necesarios cuando se usa REYATAZ con tadalafilo, vardenafilo o sildenafilo (usados para el tratamiento de la disfunción eréctil), o tadalafilo (usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar).

17.3 Anormalidades en la conducción cardíaca

Los pacientes deben saber que el atazanavir puede producir cambios en el electrocardiograma (por ejemplo, prolongación de PR). Los pacientes deben consultar a su médico si experimentan síntomas tales como mareos o aturdimiento.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 914 MESA DE ENTRADAS

17.4 Erupción

Se les debe informar a los pacientes que se han reportado casos leves de erupción sin otros síntomas con el uso de REYATAZ. Estos casos desaparecen dentro de las dos semanas sin implicar cambios en el tratamiento. Sin embargo, ha habido algunos reportes de reacciones dérmicas graves (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y erupciones cutáneas tóxicas) con el uso de REYATAZ. Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de reacciones dérmicas graves o reacciones de hipersensibilidad (que incluyen, entre otras, erupción severa o erupción acompañada de uno o varios de los siguientes síntomas: fiebre, malestar general, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía y disfunción renal) deben discontinuar el uso de REYATAZ y someterse de inmediato a una evaluación médica.

17.5 Hiperbilirrubinemia

Los pacientes deben saber que se han producido elevaciones asintomáticas de la bilirrubina indirecta en pacientes que recibían REYATAZ. Esto puede ir acompañado de coloración amarillenta de la piel o la parte blanca del ojo, por lo que se puede considerar una terapia antirretroviral alternativa si el paciente siente preocupaciones de tipo estético.

17.6 Redistribución de grasa

Los pacientes deben ser informados de que puede producirse redistribución o acumulación de grasa en los individuos que reciben terapia antirretroviral, la cual incluye inhibidores de proteasa, y que en la actualidad se desconoce la causa y los efectos a largo plazo sobre la salud de estas afecciones. No se sabe si el uso prolongado de REYATAZ causará una menor incidencia de lipodistrofia que con otros inhibidores de proteasa.

REYATAZ® es una marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company. Otras marcas registradas mencionadas en este inserto/prospecto son propiedad de sus respectivos dueños y no son marcas registradas de Bristol-Myers Squibb Company.

† Amplicor HIV-1 Monitor es una marca registrada de Roche Molecular Systems, Inc.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

3832

A.N.M.A.T. FOLIO 915 MESA DE ENTRADAS

Válido para Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 51.052
Elaborado por: BRISTOL-MYERS SQUIBB Co. – Indiana – EE.UU.
Importado por: **BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.** – Monroe 801 – Buenos Aires. Teléfono: 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. Nº _____
Fecha de última revisión: _____

Elaborado por:

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East

Mt. Vernon, Indiana 47620 EE.UU.

1266592A4

Marzo 2012

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 96 MESA DE ENTRADAS

Información para el paciente

REYATAZ®

(atazanavir)

Cápsulas

ALERTA: Infórmese acerca de los medicamentos que NO se deben tomar junto con REYATAZ. Lea la sección "¿Qué información importante debo saber sobre la administración de REYATAZ junto con otros medicamentos?"

Lea la Información para el Paciente que viene con REYATAZ antes de comenzar a usarlo y cada vez que repita la medicación, ya que puede haber información nueva. Este folleto proporciona una síntesis sobre REYATAZ y no incluye todo lo que hay que saber sobre el medicamento. Esta información no reemplaza la charla que usted pueda tener con su médico sobre su estado de salud o tratamiento.

¿Qué es REYATAZ?

REYATAZ es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza con otros medicamentos anti-VIH para tratar a las personas de 6 años de edad o más infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). REYATAZ es un tipo de medicamento anti-VIH llamado inhibidor de la proteasa. La infección por VIH destruye las células CD4+ (T), que son importantes para el sistema inmune, el cual ayuda a combatir la infección. Cuando se destruye una gran cantidad de células T, se desarrolla el SIDA. REYATAZ ayuda a bloquear la proteasa del VIH, una enzima que se necesita para que el virus VIH se multiplique. REYATAZ puede disminuir la cantidad de VIH de su sangre, ayudar a su cuerpo a mantener su provisión de células CD4+ (T) y reducir el riesgo de muerte y enfermedad asociado con el VIH.

¿REYATAZ cura el VIH o el SIDA?

REYATAZ no cura la infección por VIH ni el SIDA, y usted puede seguir experimentando enfermedades asociadas con la infección por VIH-1, incluidas

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 97 MESA DE ENTRADAS

infecciones oportunistas. Usted deberá permanecer bajo el cuidado de un médico cuando usa REYATAZ.

Evite las acciones que puedan contagiar la infección por VIH-1 a otras personas:

- **No comparta agujas ni otros instrumentos para inyección.**
- **No comparta objetos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.**
- **No mantenga ningún tipo de relación sexual sin protección.** Practique siempre el sexo seguro usando preservativos de látex o poliuretano para reducir la probabilidad de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.

¿Quiénes no deben tomar REYATAZ?

No tome REYATAZ si:

- **está tomando determinados medicamentos.** (Ver "¿Qué información importante debo saber sobre la administración de REYATAZ junto con otros medicamentos?") Se pueden producir efectos colaterales serios que pongan en peligro su vida o la muerte. Antes de tomar REYATAZ, infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que esté tomando o planeando tomar. Éstos incluyen otros medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos con contenido de plantas medicinales.
- **es alérgico a REYATAZ o a cualquiera de sus ingredientes.** El ingrediente activo es sulfato de atazanavir. Al final de este folleto encontrará una lista completa de los ingredientes de REYATAZ. Informe a su médico si cree haber tenido una reacción alérgica a cualquiera de estos ingredientes.

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

Informe a su médico:

- **Si está embarazada o planea quedar embarazada.** El uso de REYATAZ durante el embarazo no se ha asociado con un aumento de los defectos de nacimiento. Algunas mujeres embarazadas han experimentado efectos colaterales serios cuando tomaron REYATAZ con otros medicamentos para el VIH llamados análogos nucleósidos. Usted y su médico deberán decidir si REYATAZ es lo indicado para usted.
    - **Luego de que su bebé nazca,** informe a su médico si la piel o la parte blanca de los ojos de su bebé se torna amarilla.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 98 SALA DE ENTRADAS

- **Si se encuentra amamantando. No amamante a su hijo.** No se sabe si REYATAZ puede pasar al bebé a través de la leche materna y si puede dañar al bebé. Además, las madres con VIH-1 no deben amamantar a sus hijos, ya que el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.
- **Si tiene problemas de hígado o está infectado con el virus de la hepatitis B o C.** Ver "¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de REYATAZ?"
- **Si tiene enfermedad renal en estadio final** tratada con hemodiálisis.
- **Si tiene diabetes.** Ver "¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de REYATAZ?"
- **Si tiene hemofilia.** Ver "¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de REYATAZ?"
- **Sobre todos los medicamentos que tome**, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos con contenido de hierbas. Lleve una lista de los medicamentos que toma para mostrarle a su médico. Para más información, ver "¿Qué información importante debo saber sobre la administración de REYATAZ junto con otros medicamentos?" y "¿Quiénes no deben tomar REYATAZ?" Algunos medicamentos pueden causar serios efectos colaterales si se toman junto con REYATAZ.

¿Cómo debo tomar REYATAZ?

- **Tome REYATAZ una vez por día exactamente como le indicó su médico.** Su médico le recetará la cantidad de REYATAZ apropiada para usted.
- **Siempre tome REYATAZ con alimento** (con las comidas o con algún refrigerio) para ayudar a que funcione mejor. Trague las cápsulas enteras. **No abra las cápsulas.** Tome REYATAZ a la misma hora todos los días.
- **Si está tomando antiácidos o didanosina**, tome REYATAZ 2 horas antes o 1 hora después de estos medicamentos.
- **Si está tomando algún medicamento para la indigestión, acidez o úlcera, como ser nizatidina, famotidina, cimetidina, ranitidina, rabeprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol o pantoprazol**, consulte con su médico.
- **No cambie su dosis ni deje de tomar REYATAZ sin antes consultar con su médico.** Es importante que permanezca bajo supervisión médica mientras esté tomando REYATAZ.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 919 MESA DE ENTRADAS

- **Cuando se esté por acabar su provisión de REYATAZ**, obtenga más de su médico o en la farmacia. Es importante que no se quede sin REYATAZ. La cantidad de VIH en su sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento incluso durante poco tiempo.
- **Si se olvida de una dosis de REYATAZ**, tómela lo antes posible y luego tome su siguiente dosis programada en su horario habitual. Sin embargo, si faltan menos de 6 horas para su próxima dosis, no tome la dosis que se olvidó. Espere y tome la siguiente en su horario habitual. No duplique la siguiente dosis. **Es importante que no se olvide de ninguna dosis de REYATAZ ni de sus otros medicamentos contra el VIH.**
- **Si toma más de la dosis indicada de REYATAZ**, llame de inmediato a su médico o al centro de toxicología.

Válido para Argentina:
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 colaterales de REYATAZ?

La siguiente lista de efectos colaterales **no** es completa. Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o continuo. Si tiene dudas respecto de los efectos colaterales, pregúntele a su médico. Él quizá pueda ayudarlo a manejar estos efectos colaterales.

Se ha informado acerca de los siguientes efectos colaterales con REYATAZ:

- a veces se produce **erupción leve** (enrojecimiento y picazón) sin otros síntomas en los pacientes que toman REYATAZ, con mayor frecuencia durante las primeras semanas después de iniciada la medicación. Los casos de erupción generalmente desaparecen dentro de las 2 semanas sin causar cambios en el tratamiento. Informe a su médico si tiene erupción.
- **erupción severa:** Se puede desarrollar erupción asociada con otros síntomas, la cual puede ser grave y potencialmente mortal.

Si usted sufre erupción con cualquiera de los siguientes síntomas, deje de tomar REYATAZ y llame de inmediato a su médico:

- falta de aliento

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 920 DE ENTRADAS

- malestar general o síntomas tipo gripe
- fiebre
- dolor muscular o articular
- conjuntivitis (ojos enrojecidos o inflamados)
- ampollas
- llagas en la boca
- inflamación del rostro

- **tono amarillento en la piel o los ojos.** Estos efectos pueden deberse a aumentos de los niveles de bilirrubina en la sangre (la bilirrubina es producida por el hígado). Aunque estos efectos pueden no ser dañinos para su hígado, piel u ojos, informe a su médico de inmediato si la piel o la parte blanca de los ojos se le torna amarilla.
- **un cambio en la manera en que late su corazón (cambio en el ritmo cardíaco).** Llame a su médico inmediatamente si se marea o se siente aturdido, ya que éstos pueden ser síntomas de un problema de corazón.
- a veces se registra **diabetes y alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia)** en los pacientes que toman medicaciones que inhiben la proteasa, como REYATAZ. Algunos pacientes tenían diabetes antes de tomar inhibidores de proteasa, mientras que otros no. Algunos pacientes pueden necesitar que se les cambie el medicamento para la diabetes.
- **si tiene enfermedad hepática**, incluida hepatitis B o C, esta enfermedad puede empeorar cuando toma medicaciones contra el VIH, como REYATAZ.
- se han detectado **piedras en los riñones** de pacientes que toman REYATAZ. Si usted detecta signos o síntomas de piedras en los riñones (dolor en el costado del cuerpo, sangre en la orina, dolor cuando orina), informe de inmediato a su médico.
- **algunos pacientes con hemofilia** sufren mayores problemas de hemorragia con los inhibidores de proteasa, como REYATAZ.
- **cambios en el tejido graso corporal.** Estos cambios pueden incluir una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), el pecho y alrededor del tronco. También se puede producir una pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. Hasta el momento, no se conoce la causa ni los efectos a largo plazo sobre la salud de estos eventos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Andrés Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 921 MESA DE ENTRADAS

- **síndrome de reconstitución inmunológica.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas, se pueden producir signos y síntomas de inflamación a partir de infecciones previas poco después de iniciar un tratamiento contra el VIH, incluido REYATAZ.

Otros efectos colaterales comunes de REYATAZ tomado con otros medicamentos anti-VIH incluyen náuseas; dolor de cabeza; dolor de estómago; vómitos; diarrea; depresión; fiebre; mareos; dificultad para dormir; entumecimiento, hormigueo o ardor en manos o pies; y dolor muscular.

Se han informado **trastornos de la vesícula biliar** (que pueden incluir piedras en la vesícula e inflamación de la vesícula) en pacientes que tomaban REYATAZ.

¿Qué información importante debo saber sobre la administración de REYATAZ junto con otros medicamentos?

No tome REYATAZ si está tomando los siguientes medicamentos (es posible que no todas las marcas estén enumeradas; informe a su médico sobre todos los medicamentos que tome). REYATAZ puede causar efectos colaterales serios que pongan en peligro su vida o la muerte cuando se utiliza con estos medicamentos.

- Medicamentos derivados del ergot: dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina y metilergonovina, y otros (usados para la migraña).
- Pimozida, usado para el trastorno de Tourette.
- Cisaprida, usado para determinados problemas estomacales.
- Triazolam, usado para el insomnio.
- Midazolam, usado como sedante, cuando se toma por boca.

No tomar los siguientes medicamentos junto con REYATAZ debido a posibles efectos colaterales serios:

- Irinotecán, usado para el cáncer.
- Indinavir, usado para la infección por VIH. Tanto REYATAZ como indinavir a veces causan mayores niveles de bilirrubina en la sangre.
- Medicamentos para bajar el colesterol: lovastatina o simvastatina.
- Alfuzosina, usado para tratar el crecimiento benigno de la próstata.
- Sildenafilo, usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 922 MESA DE ENTRADAS

No tomar los siguientes medicamentos junto con REYATAZ ya que pueden disminuir la cantidad de REYATAZ en la sangre. Esto puede causar una mayor carga viral del VIH. Se puede desarrollar resistencia a REYATAZ o resistencia cruzada a otros medicamentos contra el VIH:

- Rifampicina, usada para la tuberculosis.
- Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*, un producto de origen vegetal que se vende como suplemento dietario, o productos que contengan Hierba de San Juan.
- Nevirapina, usada para la infección por VIH.

No se recomienda utilizar los siguientes medicamentos con REYATAZ:

- Salmeterol y salmeterol con fluticasona, usados para el tratamiento del asma, enfisema/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

No tomar el siguiente medicamento si está tomando REYATAZ y ritonavir juntos.

- Voriconazol.

Los siguientes medicamentos pueden requerir que su médico monitoree su tratamiento más de cerca (para algunos medicamentos, un cambio en la dosis o en el régimen de dosificación puede ser necesario):

- Tadalafilo, vardenafilo o sildenafilo, usados para el tratamiento de la disfunción eréctil. REYATAZ puede aumentar la probabilidad de sufrir los efectos colaterales serios que pueden ocurrir con tadalafilo, vardenafilo o sildenafilo. No use tadalafilo, vardenafilo ni sildenafilo mientras está tomando REYATAZ, a menos que su médico lo autorice.
- Tadalafilo o bosentan, usados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
- Atorvastatina o rosuvastatina. Existe una mayor probabilidad de sufrir efectos colaterales serios si toma REYATAZ con estos medicamentos utilizados para reducir el colesterol.
- Medicamentos para el ritmo cardíaco anormal: amiodarona, lidocaína, quinidina.
- Rifabutina, un antibiótico usado para tratar la tuberculosis.
- Buprenorfina o buprenorfina/naloxona, usados para tratar el dolor y la adicción a los analgésicos narcóticos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 923 MESA DE ENTRADAS

- Bepridilo, usado para el dolor de pecho.
- Warfarina.
- Antidepresivos tricíclicos, como ser amitriptilina, desipramina, doxepina, trimipramina, imipramina o protriptilina.
- Medicamentos que previenen el rechazo a un transplante de órgano: ciclosporina, sirolimus o tacrolimus.
- El antidepresivo trazodona.
- Propionato de fluticasona, administrado por nariz o inhalado para tratar síntomas alérgicos o asma. Su médico puede elegir no seguir con la fluticasona, en especial si usted también está tomando ritonavir.
- Colchicina, usado para prevenir o tratar la gota, o para tratar la fiebre mediterránea familiar.

Los siguientes medicamentos pueden requerir de un cambio en la dosis o en el régimen de dosificación de REYATAZ o del otro medicamento:

- Saquinavir.
- Ritonavir.
- Efavirenz.
- Antiácidos o medicamentos con búfer.
- Didanosina.
- Tenofovir disoproxil fumarato.
- Rifabutina.
- Bloqueadores del canal de calcio, tales como diltiazem, verapamilo y otros.
- Claritromicina.
- Medicamentos para la indigestión, acidez o úlcera, tales como nizatidina, famotidina, cimetidina o ranitidina.

Consulte a su médico para elegir un método anticonceptivo eficaz. REYATAZ puede afectar la seguridad y la efectividad de los anticonceptivos hormonales, tales como las píldoras anticonceptivas o el parche anticonceptivo. Los anticonceptivos hormonales no previenen el contagio del VIH a otras personas.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Recuerde:

1. Sepa cuáles son todos los medicamentos que toma.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 924 MESA DE ENTRADAS

2. Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma.

3. No comience a tomar un nuevo medicamento sin consultarlo con su médico.

¿Cómo debo guardar REYATAZ?

- Guarde REYATAZ Cápsulas a temperatura ambiente inferior a 30°C. **No** guarde este remedio en un lugar húmedo, como ser el botiquín del baño o cerca de la pileta de la cocina.
- Mantenga el medicamento en un recipiente bien cerrado.
- Mantenga todo medicamento fuera del alcance de niños y animales domésticos en todo momento. No guarde medicamentos vencidos o que ya no necesite. Deseche los medicamentos no usados. Coloque REYATAZ en un recipiente cerrado no identificable y tírelo a la basura.

Información general sobre REYATAZ

Este medicamento ha sido recetado para su enfermedad particular. No use REYATAZ para otra enfermedad, ni se lo dé a otra persona aunque tuviera los mismos síntomas que usted, ya que podría resultar nocivo. **Mantenga REYATAZ y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños y animales domésticos.**

Esta síntesis no incluye todo lo que hay que saber sobre REYATAZ. Los medicamentos a veces se recetan para afecciones que no se mencionan en el folleto de información para el paciente. Recuerde que ninguna síntesis escrita puede reemplazar una charla exhaustiva con su médico. Si desea obtener más información, consulte a su médico.

¿Cuáles son los ingredientes de REYATAZ?

Ingrediente activo: sulfato de atazanavir.

Ingredientes inactivos: Crospovidona, lactosa monohidrato (azúcar de la leche), estearato de magnesio, gelatina, FD&C azul #2 y dióxido de titanio. REYATAZ 300 mg contiene adicionalmente: óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo. La tinta de impresión contiene: goma laca (*shellac*), dióxido de titanio, FD&C azul #2, alcohol isopropílico, hidróxido de amonio, propilenglicol, alcohol n-butílico, simeticona y alcohol deshidratado.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

3832

A.N.M.A.T. FOLIO 923 MESA DE ENTRADAS

REYATAZ® es una marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company. Otras marcas registradas mencionadas en este inserto/prospecto son propiedad de sus respectivos dueños y no son marcas registradas de Bristol-Myers Squibb Company.

Elaborado por:
Bristol-Myers Squibb Company
4601 Highway 62 East
Mt. Vernon, Indiana 47620 EE.UU.

1266592A4

Marzo 2012

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENA MAURO
Apoderada