



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-2639-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 19 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-008459-17-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008459-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, representada en el país por BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EVOTAZ / ATAZANAVIR - COMBICISTAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ATAZANAVIR 300 mg (COMO ATAZANAVIR SULFATO 341,7 mg) – COMBISTAT 150 mg (COMO COBICISTAT EN DIOXIDO DE SILICIO 294,12 mg); aprobada por Certificado N° 57.833.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, representada en el país por BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EVOTAZ / ATAZANAVIR - COMBICISTAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ATAZANAVIR 300 mg (COMO ATAZANAVIR SULFATO 341,7 mg) – COMBISTAT 150 mg (COMO COBICISTAT EN DIOXIDO DE SILICIO 294,12 mg); los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2017-28818232-APN-DERM#ANMAT (Rótulo estuche) – IF-2017-28816963-APN-DERM#ANMAT (Rótulo etiqueta); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-28818804-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-28818382-APN-DERM#ANMAT. 32

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.833 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008459-17-3

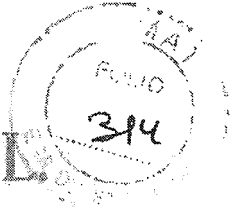
Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.03.19 09:35:16 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.19 09:35:18 -03'00'



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



**PROYECTO DE ROTULO – ESTUCHE**

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

**Para Uso Oral**

**Ingerir con alimentos.**

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

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

**30 Comprimidos recubiertos**

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

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

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

**Información Adicional: Ver inserto/prospecto.**

**Argentina:** Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°57.833. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

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

**Directora Técnica:** Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

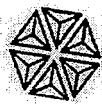
Fabricado por: Patheon Inc., 111 Consumers Dr.,  
Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5.

Envasado y Acondicionado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62  
East,

Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.



IF-2017-28818232-APN-~~DERM~~ANMAT  
PAULA S.C. EG  
Acreditada



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

FOLIO 385  
DE ENTORNO

Lote:  
Fabr.:  
Exp.:

IF-2017-28818232-APN-DEAM#ANMAT

PAULA S.C. ECOTTO  
página 2 de 2 Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-28818232-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 17 de Noviembre de 2017

**Referencia:** rótulo estuche 8459-17-3 certif 57833.

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.11.17 12:40:27 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.11.17 12:40:27 -03'00'



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



PROYECTO DE ETIQUETA

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

Para Uso Oral  
Ingerir con alimentos.

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

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

**30 Comprimidos recubiertos**

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

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

**Información Adicional:** Ver inserto/prospecto.

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

**Argentina:** Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud. Cert. N° 57.833. Venta bajo receta archivada.

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

Envasado y Acondicionado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62  
East,  
Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.

Lote:  
Fabr.:  
Exp.:

IF-2017-28816963-APN-SECRETARÍA DE SALUDDERM#55112  
PROCESADO EN ARGENTINAApoderado MAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-28816963-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 17 de Noviembre de 2017

**Referencia:** rótulo etiqueta 8459-17-3 certif 57833

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.11.17 12:37:10 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.11.17 12:37:10 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO**
**EVOTAZ®**
**ATAZANAVIR - COBICISTAT**
**Comprimidos Recubiertos**
**300 mg - 150 mg**
**Para uso oral**
**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antirretroviral, anti-VIH. Código ATC: J05AR15

**INDICACIONES Y USO**

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

Limitaciones de uso:

EVOTAZ (ATAZANAVIR/COBICISTAT) | Proyecto de Prospecto | sNDA 206353 S3 - Ene 2017

1

IF-2017-28818804-APN-DE-ERM#ANMAT





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

## POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### Pruebas de laboratorio a realizar antes del inicio y durante el tratamiento con Evotaz

#### Pruebas renales

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

#### Pruebas hepáticas

En pacientes con infecciones subyacentes por virus de la hepatitis B o C, realizar pruebas de laboratorio hepáticas antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento con EVOTAZ [véase *Advertencias y Precauciones*].

#### Dosis recomendada

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

Cuando se coadministra con antagonistas del receptor H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones, puede ser necesario separar las dosis [véase *Interacciones Medicamentosas*].

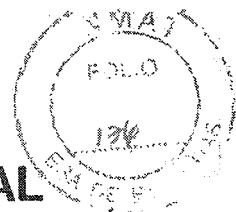
#### Dosis en pacientes con deterioro renal

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

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

#### No recomendado en pacientes con cualquier grado de deterioro hepático

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



## FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cada comprimido recubierto de EVOTAZ™ contiene 341,70 mg de sulfato de atazanavir, equivalente a 300 mg de atazanavir base y 294,12 mg de cobicistat en dióxido de silicio, equivalente a 150 mg de cobicistat base. Los comprimidos recubiertos de EVOTAZ son ovalados, biconvexos, de color rosa, y tienen grabado "3641" de un lado y son lisos del otro.

## CONTRAINDICACIONES

EVOTAZ está contraindicado:

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

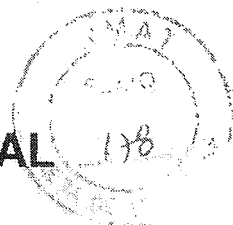
La Tabla 1 muestra los fármacos que están contraindicados con EVOTAZ.

**Tabla 1: Fármacos que están contraindicados con EVOTAZ**

| Clase farmacológica                    | Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con EVOTAZ | Comentario clínico  |
|--|--|---|
| Antagonistas de adrenorreceptor alfa 1 | Alfuzosina   | Potencial de mayores concentraciones de alfuzosina, lo cual puede causar hipotensión.   |
| Antianginales                          | Ranolazina   | Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales.   |
| Antiarrítmicos                         | Dronedarona  | Potencial de mayores concentraciones de dronedarona.  |
| Anticonvulsivantes                     | Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína                           | Potencial de menores concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.                        |
| Agentes antigota                       | Colchicina   | Contraindicada en pacientes con deterioro renal y/o hepático debido al potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales.                                      |
| Antimicobacterianos                    | Rifampicina  | La rifampicina disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. |

**Tabla 1: Fármacos que están contraindicados con EVOTAZ**

| Clase farmacológica                                    | Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con EVOTAZ | Comentario clínico  |
|--|--|---|
| Antineoplásicos  | Irinotecán   | El atazanavir inhibe UGT1A1 y puede interferir con el metabolismo del irinotecán, lo cual causa un aumento de las toxicidades del irinotecán.   |
| Antipsicóticos   | Lurasidona   | Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales.   |
|  | Pimozida   | Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.   |
| Benzodiacepinas  | Triazolam, midazolam administrado por vía oral <sup>a</sup>      | El triazolam y el midazolam administrado por vía oral son extensamente metabolizados por CYP3A4. La coadministración de triazolam o de midazolam por vía oral junto con atazanavir puede causar grandes aumentos de la concentración de estas benzodiacepinas. Potencial de eventos serios y/o potencialmente mortales, tales como sedación prolongada o incrementada o depresión respiratoria. |
| Derivados del ergot                                    | Dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina                   | Potencial de eventos serios y/o potencialmente mortales, tales como toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de extremidades y otros tejidos.  |
| Agentes de motilidad GI                                | Cisaprida  | Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.   |
| Antivirales de acción directa contra la hepatitis C    | Elbasvir / grazoprevir   | Pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT debido a un significativo aumento de las concentraciones plasmáticas de grazoprevir causadas por la inhibición de OATP1B1/3.  |
| Productos a base de hierbas                            | Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )               | La coadministración de productos que contienen hierba de San Juan y EVOTAZ puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.   |
| Inhibidores de HMG-CoA reductasa                       | Lovastatina, simvastatina  | Potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluida rabdomiólisis.  |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa | Nevirapina   | La nevirapina disminuye sustancialmente la exposición a atazanavir, lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. Potencial riesgo de reacciones adversas asociadas con nevirapina debido a la mayor exposición a nevirapina.  |


**Tabla 1: Fármacos que están contraindicados con EVOTAZ**

| Clase farmacológica                      | Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con EVOTAZ                                      | Comentario clínico   |
|--|---|--|
| Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE-5) | Sildenafil <sup>b</sup> cuando se administra para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar | Potencial de eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen alteraciones visuales, hipotensión, priapismo y síncope). |
| Inhibidores de proteasa                  | Indinavir   | Tanto atazanavir como indinavir se asocian con hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada).                                   |

<sup>a</sup> Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 5* para el midazolam administrado por vía parenteral.

<sup>b</sup> Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 5* para el sildenafil administrado para la disfunción eréctil.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Anormalidades de la conducción cardíaca

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

### Reacciones dérmicas severas

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

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

### Efectos sobre la creatinina sérica

El cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin afectar la función glomerular renal en sí. Este efecto se debe tener en cuenta al interpretar los cambios en la depuración de creatinina estimada en pacientes que inician

 Bristol-Myers Squibb Argentina  
 Apoderado

EVOTAZ, en particular en aquellos con afecciones médicas o que reciben fármacos que requieren monitoreo con una depuración de creatinina estimada.

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

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

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

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

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

En un ensayo clínico de más de 144 semanas (N=692), 10 pacientes (2,9%) tratados con atazanavir coadministrado con cobicistat y tenofovir DF y 11 pacientes (3,2%) tratados con atazanavir coadministrado con ritonavir y tenofovir DF discontinuaron el fármaco del estudio debido a un evento adverso renal. Siete de los 10 pacientes (2,0% en general) del grupo de cobicistat presentaron hallazgos de laboratorio consistentes con tubulopatía renal proximal que condujeron a la discontinuación del fármaco del estudio, en comparación con 7 de 11 pacientes (2,0% en general) en el grupo de ritonavir. Un paciente del grupo de cobicistat presentaba deterioro renal basal (por ejemplo, depuración de creatinina estimada de menos de 70 mL/min). Los hallazgos de laboratorio en estos 7 pacientes con evidencia de tubulopatía proximal mejoraron pero no se resolvieron por completo tras la discontinuación del cobicistat coadministrado con atazanavir y tenofovir DF. No se requirió terapia de reemplazo renal en ninguno de los pacientes.

### **Nefrolitiasis y colelitiasis**

Se han reportado casos de nefrolitiasis y/o colelitiasis durante la vigilancia post-comercialización del producto en pacientes infectados con el VIH-1 que recibieron terapia con atazanavir. Algunos pacientes debieron ser hospitalizados para manejo adicional, y algunos presentaron

EVOTAZ (ATAZANAVIR/COBICISTAT) | Proyecto de Prospecto | sNDA 206353 S3 - Ene 2017

complicaciones. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no se puede hacer estimaciones de la frecuencia. Si aparecen signos o síntomas de nefrolitiasis y/o colelitiasis, se puede considerar la interrupción temporaria o la discontinuación de la terapia [véase *Reacciones Adversas*].

### Hepatotoxicidad

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

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

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

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

Las mayores concentraciones de EVOTAZ pueden conducir a:

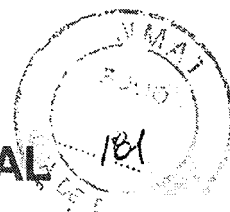
- reacciones adversas clínicamente significativas, que potencialmente pueden conducir a eventos severos, con riesgo de vida o mortales a raíz de las mayores exposiciones a los medicamentos concomitantes.
- reacciones adversas clínicamente significativas a raíz de las mayores exposiciones a EVOTAZ.

Las menores concentraciones de EVOTAZ pueden conducir a:

- pérdida del efecto terapéutico de EVOTAZ y posible desarrollo de resistencia.

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

Cuando se usa con medicaciones concomitantes, EVOTAZ puede causar interacciones medicamentosas diferentes de las observadas o esperadas con atazanavir coadministrado con ritonavir. Los mecanismos complejos o desconocidos de las interacciones medicamentosas impiden la extrapolación de las interacciones medicamentosas con atazanavir coadministrado con



ritonavir a ciertas interacciones con EVOTAZ [véase *Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*].

### Antirretrovirales no recomendados

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

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

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

### Hiperbilirrubinemia

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

### Síndrome de reconstitución inmune

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

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



PAULA LEGITTO  
Asesorada



### Diabetes mellitus/hiperglucemia

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

### Redistribución de grasa

Se ha observado redistribución/ acumulación de grasa corporal, incluida obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, agrandamiento de mamas y “aspecto cushingoide” en pacientes que recibieron terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos se desconocen actualmente. No se ha establecido una relación causal.

### Hemofilia

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

### REACCIONES ADVERSAS

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

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

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







### Experiencia en ensayos clínicos con adultos

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

La seguridad de atazanavir y cobicistat coadministrados como agentes únicos se basa en los datos de la Semana 144 de un ensayo de Fase 3, el Estudio 114, en el cual 692 pacientes infectados con el VIH-1 y sin experiencia en el tratamiento con antirretrovirales recibieron:

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

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

La proporción de pacientes del estudio que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, independientemente de su severidad, fue del 11% tanto en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat como en el de atazanavir coadministrado con ritonavir. La Tabla 2 enumera la frecuencia de las reacciones adversas (Grados 2-4) que se produjeron en al menos 2% de los pacientes del grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat en el Estudio 114.

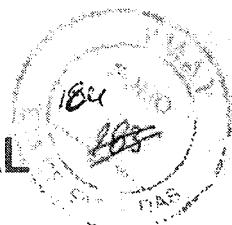
**Tabla 2: Reacciones adversas<sup>a</sup> (Grados 2-4) reportadas en  $\geq 2\%$  de los adultos infectados con el VIH-1 sin tratamiento previo en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat en el Estudio 114 (análisis de la Semana 144)**

|                       | Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF<br>(n=344) | Atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF<br>(n=348) |
|-----------------------|--|---|
| Ictericia             | 6%   | 3%  |
| Erupción <sup>b</sup> | 5%   | 4%  |
| Ictericia ocular      | 4%   | 2%  |
| Náuseas               | 2%   | 2%  |
| Diarrea               | 2%   | 1%  |
| Cefalea               | 2%   | 1%  |

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

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

PAULA S.C. EGITTO  
 PAUL S.C. EGITTO  
 PAUL S.C. EGITTO


**Reacciones adversas menos comunes**

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

*Trastornos gastrointestinales:* vómitos, dolor abdominal superior

*Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:* fatiga

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* rabdomiólisis

*Trastornos psiquiátricos:* depresión, sueños anormales, insomnio

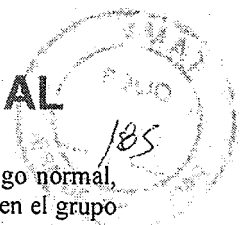
*Trastornos renales y urinarios:* nefropatía, síndrome de Fanconi adquirido, nefrolitiasis

**Anormalidades de laboratorio**

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

**Tabla 3: Anormalidades de laboratorio (Grados 3-4) reportadas en  $\geq$ 2% de los adultos infectados con el VIH-1 sin tratamiento previo en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat en el Estudio 114 (análisis de la Semana 144)**

| Anormalidad en los parámetros de laboratorio                    | 144 semanas   | 144 semanas  |
|---|---|--|
|   | Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF (n=344) | Atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF (n=348) |
| Bilirrubina total ( $>2,5 \times$ ULN)                          | 73%   | 66%  |
| Creatina quinasa ( $\geq 10,0 \times$ ULN)                      | 8%  | 9%   |
| Glóbulos rojos en orina (hematuria) ( $>75$ glóbulos rojos/HPF) | 6%  | 3%   |
| ALT ( $>5,0 \times$ ULN)  | 6%  | 3%   |
| AST ( $>5,0 \times$ ULN)  | 4%  | 3%   |
| GGT ( $>5,0 \times$ ULN)  | 4%  | 2%   |
| Amilasa sérica <sup>a</sup> ( $>2,0 \times$ ULN)                | 4%  | 2%   |
| Glucosa en orina (glucosuria $\geq 1000$ mg/dl)                 | 3%  | 3%   |
| Neutrófilos ( $<750/\text{mm}^3$ )                              | 3%  | 2%   |
| Glucosa sérica (hiperglucemia) ( $\geq 250$ mg/dl)              | 2%  | 2%   |



**Error! Bookmark not defined.** Para los pacientes con amilasa sérica  $>1,5 \times$  límite superior del rango normal, también se realizó un análisis de lipasa. La frecuencia de aumentos de lipasa (Grados 3-4) producidos en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat (N=46) y en el grupo de atazanavir coadministrado con ritonavir (N=35) fue 7% y 3%, respectivamente.

**Aumento de creatinina sérica:** El cobicistat, un componente de EVOTAZ, ha demostrado aumentar la creatinina sérica y disminuir la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin afectar la función glomerular renal en sí [véase *Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica*]. En el Estudio 114, los aumentos de la creatinina sérica y los descensos de la depuración de creatinina estimada se produjeron temprano en el tratamiento en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat, tras lo cual se estabilizaron. El cambio medio ( $\pm$ SD) en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) mediante el método de Cockcroft-Gault al cabo de 144 semanas de tratamiento fue de  $-15,1 \pm 16,5$  mL/min en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat y de  $-8,0 \pm 16,8$  mL/min en el grupo de atazanavir coadministrado con ritonavir.

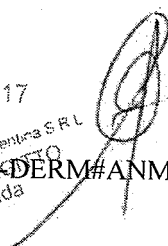
#### Lípidos en suero

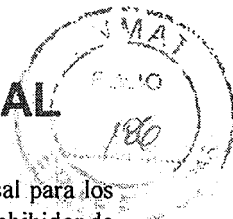
En la Tabla 4 se presentan los cambios desde la condición basal en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos. En ambos grupos, los valores medios para lípidos séricos permanecieron dentro del rango normal para cada análisis de laboratorio. Se desconoce la significancia clínica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

**Tabla 4: Valores de lípidos, cambio medio desde la condición basal, reportados en adultos infectados con el VIH-1 sin tratamiento previo que recibieron atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF o atazanavir coadministrado con ritonavir y emtricitabina/tenofovir DF en el Estudio 114 (análisis de la Semana 144)**

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

PAULA S. C. ARGENTINA S.R.L.  
Apoderada





<sup>a</sup> El cambio desde la condición basal es la media de los cambios intra-paciente desde la condición basal para los pacientes con valores basales y en la Semana 144, y excluye a los pacientes que recibieron un fármaco inhibidor de HMG-CoA reductasa.

### Experiencia posterior a la comercialización

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

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

#### Potencial de EVOTAZ para afectar a otros fármacos

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

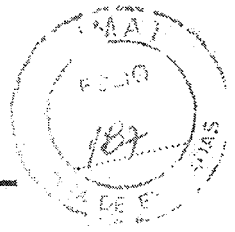
La coadministración de EVOTAZ con fármacos altamente dependientes de CYP3A para su eliminación, y para los cuales las elevadas concentraciones plasmáticas se asocian con eventos serios y/o potencialmente mortales, está contraindicada [véase *Contraindicaciones*]. La coadministración de EVOTAZ y fármacos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

#### Potencial de otros fármacos para afectar a EVOTAZ

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

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

La solubilidad de atazanavir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevén concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir si se administran inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, medicaciones con sustancias buffer o antagonistas del receptor de H<sub>2</sub> junto con EVOTAZ [véase *Posología/Dosis y administración*].



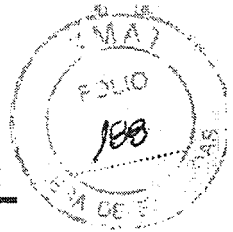
### Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

No se han llevado a cabo ensayos de interacción medicamentosa con EVOTAZ. Se han realizado ensayos de interacción medicamentosa con cobicistat en combinación con desipramina, digoxina o efavirenz.

La Tabla 5 brinda recomendaciones de dosis como resultado de las interacciones medicamentosas con los componentes de EVOTAZ. Estas recomendaciones se basan en las interacciones medicamentosas observadas en estudios de cobicistat, atazanavir o atazanavir coadministrado con ritonavir, o en las interacciones medicamentosas previstas en base a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos serios o pérdida del efecto terapéutico de EVOTAZ [véase *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, y Farmacología Clínica*].

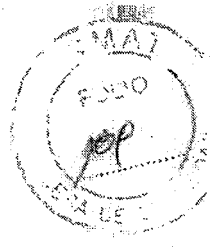
**Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas<sup>a</sup> o interacciones previstas**

| Clase de fármaco concomitante:<br>Fármacos específicos  | Efecto <sup>b</sup> sobre la concentración  | Comentario clínico  |
|---|---|---|
| <b>Agentes antirretrovirales para el VIH: Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa inversa (NRTI y NtRTI)</b>   |   |   |
| Formulaciones de didanosina con sustancias buffer en cápsulas con recubrimiento entérico (EC)   | ↓ atazanavir<br>↓ didanosina                | Se recomienda administrar EVOTAZ con alimento 2 horas antes o 1 hora después de las formulaciones de didanosina con sustancias buffer. La administración simultánea de didanosina EC y atazanavir con alimento da por resultado una disminución de la exposición de didanosina. Por ende, EVOTAZ y didanosina EC se deben administrar a diferentes horas. |
| tenofovir disoproxil fumarato   | ↓ atazanavir<br>↑ tenofovir                 | Los pacientes que reciben EVOTAZ y tenofovir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir [véase <i>Advertencias y Precauciones</i> ].  |
| <b>Agentes antirretrovirales para el VIH: Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI)</b><br><i>Para los NNRTI contraindicados, [véase Contraindicaciones].</i> |   |   |
| efavirenz   | ↓ atazanavir<br>↓ cobicistat<br>↔ efavirenz | No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con efavirenz, ya que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia a atazanavir.  |
| etravirina  | ↓ atazanavir<br>↓ cobicistat                | No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con etravirina, ya que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia a atazanavir.   |
| <b>Agentes antirretrovirales para el VIH: Antagonistas de CCR5</b>  |   |   |
| maraviroc   | ↑ maraviroc                                 | Cuando se coadministra maraviroc y EVOTAZ, los pacientes deben recibir maraviroc 150 mg dos veces por día.  |
| <b>Agentes antirretrovirales para el VIH: Inhibidores de proteasa</b><br><i>Para los inhibidores de proteasa contraindicados, [véase Contraindicaciones].</i>                   |   |   |



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

| Clase de fármaco concomitante:<br>Fármacos específicos   | Efecto <sup>b</sup> sobre la concentración   | Comentario clínico  |
|--|--|---|
| ritonavir o productos que contienen ritonavir  | ↑ atazanavir   | No se recomienda la coadministración de EVOTAZ y ritonavir o regímenes que contengan ritonavir debido a similares efectos de cobicistat y ritonavir sobre CYP3A [véase Advertencias y Precauciones].  |
| <b>Agentes antivirales para el VHC: Inhibidores de proteasa</b>  |  |   |
| boceprevir<br>simeprevir   | atazanavir:<br>efectos desconocidos<br>boceprevir:<br>efectos desconocidos<br>↑ simeprevir | No se dispone de datos sobre interacciones medicamentosas. No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con boceprevir o simeprevir.  |
| <b>Otros agentes</b>   |  |   |
| <i>Antiácidos (sírvasse ver también antagonistas del receptor H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones a continuación)</i>        | ↓ atazanavir   | Con el uso concomitante, administrar con 2 horas de diferencia como mínimo.   |
| <i>Antiarrítmicos:</i><br>amiodarona, quinidina<br>lidocaina (sistémica),<br>disopiramida, flecainida<br>mexiletina, propafenona<br>digoxina | ↑ antiarrítmicos<br><br>↑ digoxina   | <b>Para los antiarrítmicos contraindicados, [véase Contraindicaciones].</b><br>Se recomienda un monitoreo clínico tras la coadministración con antiarrítmicos.<br><br>Cuando se coadministra EVOTAZ con digoxina, titular la dosis de digoxina y monitorear las concentraciones de digoxina.  |
| <i>Antibacterianos (antibióticos macrólidos o cetólidos):</i><br>claritromicina<br>eritromicina<br>telitromicina                             | ↑ atazanavir<br>↑ cobicistat<br>↑ claritromicina<br>↑ eritromicina<br>↑ telitromicina      | Considerar antibióticos alternativos.   |
| <i>Agentes antineoplásicos:</i><br>(por ejemplo, dasatinib,<br>nilotinib, vinblastina,<br>vincristina)                                       | ↑ agentes antineoplásicos  | Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un ajuste del intervalo de dosis de dasatinib o nilotinib tras la coadministración con EVOTAZ. Consultar la información completa sobre prescripción de dasatinib y nilotinib para obtener instrucciones posológicas.<br><br>En el caso de vincristina y vinblastina, monitorear para detectar efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales. |
| <i>Anticoagulantes:</i>  |  |   |



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

| Clase de fármaco concomitante:<br>Fármacos específicos  | Efecto <sup>b</sup> sobre la concentración   | Comentario clínico  |
|---|--|---|
| apixaban, rivaroxaban   | ↑ apixaban<br>↑ rivaroxaban                  | No se recomienda el uso concomitante de apixaban o rivaroxaban y EVOTAZ.  |
| dabigatran etexilato  | ↑ dabigatran                                 | No se recomienda el uso concomitante de dabigatran etexilato y EVOTAZ en grupos específicos con deterioro renal para ciertas indicaciones. Remítase a la información sobre prescripción de dabigatran para obtener recomendaciones de dosis para dabigatran etexilato cuando se coadministra con inhibidores de P-gp. |
| warfarina   | warfarina:<br>efecto desconocido             | Monitorear la Relación Normalizada Internacional (INR) cuando se coadministra con warfarina.  |
| <i>Anticonvulsivantes:</i>  |  |   |
| Anticonvulsivantes con efectos de inducción de CYP3A que NO están contraindicados (por ejemplo, eslicarbazepina, oxcarbazepina) | ↓ atazanavir<br>↓ cobicistat                 | <b>Para los anticonvulsivos contraindicados [véase Contraindicaciones].</b> Considerar una terapia anticonvulsivante o antirretroviral alternativa para evitar potenciales cambios en las exposiciones. Si es necesaria la coadministración, monitorear la falta o pérdida de respuesta virológica.                   |
| Anticonvulsivantes que son metabolizados por CYP3A (por ejemplo, clonazepam)  | ↑ clonazepam                                 | Se recomienda el monitoreo clínico de los anticonvulsivantes con la coadministración con EVOTAZ.  |
| Otros anticonvulsivantes (por ejemplo, lamotrigina)   | lamotrigina:<br>efectos desconocidos         | Se recomienda monitorear las concentraciones de lamotrigina con la coadministración con EVOTAZ.   |
| <i>Antidepresivos:</i>  |  |   |
| Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) (por ejemplo, paroxetina)  | SSRIs:<br>efectos desconocidos<br><br>↑ TCAs | Cuando se coadministra con SSRIs, TCAs o trazodona, se recomienda una cuidadosa titulación de la dosis del antidepresivo hasta lograr el efecto deseado, usando la menor dosis inicial o de mantenimiento que sea posible, y monitorear la respuesta antidepresiva.   |
| Antidepresivos tricíclicos (TCAs) (por ejemplo, amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina)                          | ↑ trazodona                                  |   |
| Otros antidepresivos (por ejemplo, trazodona)   |  |   |



**Tabla 5:** Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas<sup>1</sup> o interacciones previstas

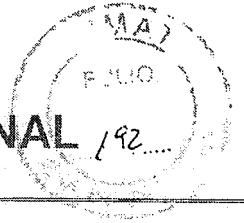
| Clase de fármaco concomitante:<br>Fármacos específicos | Efecto <sup>b</sup> sobre la concentración   | Comentario clínico   |
|--|--|--|
| <i>Antifúngicos:</i>                                   |  |  |
| ketoconazol, itraconazol                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ atazanavir</li> <li>↑ cobicistat</li> <li>↑ ketoconazol</li> <li>↑ itraconazol</li> </ul>             | No se dispone de recomendaciones de dosis específicas para la coadministración de EVOTAZ con itraconazol o ketoconazol.  |
| voriconazol  | efectos desconocidos   | No se recomienda la coadministración con voriconazol, a menos que la relación riesgo-beneficio justifique el uso de voriconazol.   |
| <i>Agente antigota:</i>                                |  |  |
| colchicina   | ↑ colchicina   | <p>La coadministración de EVOTAZ con colchicina en pacientes con deterioro renal o hepático está contraindicada [véase <i>Contraindicaciones</i>].</p> <p><b>Dosis recomendada de colchicina cuando se administra con EVOTAZ:</b></p> <p><b>Tratamiento de exacerbaciones de gota:</b><br/>0,6 mg (1 comprimido) por 1 dosis, seguida por 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora después. El régimen de tratamiento no debe repetirse antes de los 3 días.</p> <p><b>Profilaxis de las exacerbaciones de gota:</b><br/>Si el régimen original era de 0,6 mg dos veces por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez por día.<br/>Si el régimen original era de 0,6 mg una vez por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez cada dos días.</p> <p><b>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF):</b><br/>Dosis diaria máxima de 0,6 mg (se puede administrar como 0,3 mg dos veces por día).</p> |
| <i>Antimicobacterianos:</i>                            |  |  |
| rifabutina   | <ul style="list-style-type: none"> <li>atazanavir: efecto desconocido</li> <li>cobicistat: efecto desconocido</li> <li>↑ rifabutina</li> </ul> | <p><b>Para los antimicobacterianos contraindicados, [véase <i>Contraindicaciones</i>].</b></p> <p>Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina de hasta el 75% (por ejemplo, 150 mg cada dos días o 3 veces por semana). Se sugiere un mayor monitoreo para detectar reacciones adversas asociadas con rifabutina, que incluyen neutropenia y uveítis.</p>  |





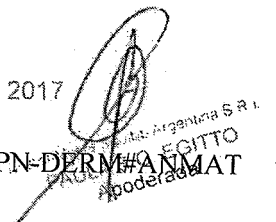
**Tabla 5:** **Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o el régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas<sup>a</sup> o interacciones previstas**

| Clase de fármaco concomitante:<br>Fármacos específicos  | Efecto <sup>b</sup> sobre la concentración         | Comentario clínico  |
|---|--|---|
| <i>Antipsicóticos:</i><br>quetiapina  | ↑ quetiapina                                       | <b>Para los antipsicóticos contraindicados, [véase Contraindicaciones].</b><br><b>Inicio de EVOTAZ en pacientes que toman quetiapina:</b><br>Considerar una terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en la exposición a quetiapina. Si se requiere la coadministración, reducir la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitorear al paciente en busca de reacciones adversas asociadas con quetiapina. Remítase a la información sobre prescripción de quetiapina para obtener recomendaciones sobre el monitoreo de reacciones adversas.<br><b>Inicio de quetiapina en pacientes que toman EVOTAZ:</b><br>Remítase a la información sobre prescripción de quetiapina para obtener la dosis inicial y la titulación de dosis de quetiapina. |
| (por ejemplo, perfenazina, risperidona, tioridazina)  | ↑ antipsicótico                                    | Puede requerirse una disminución de la dosis de los antipsicóticos que son metabolizados por CYP3A o CYP2D6 cuando se coadministran con EVOTAZ.   |
| <i>Beta-bloqueantes:</i><br>(por ejemplo, metoprolol, carvedilol, timolol)  | ↔ atazanavir<br>↑ beta-bloqueantes                 | Se recomienda un monitoreo clínico cuando se coadministran beta-bloqueantes que son metabolizados por CYP2D6 junto con EVOTAZ.  |
| <i>Bloqueadores del canal de calcio:</i><br>(por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina y verapamilo) | ↑ bloqueador del canal de calcio                   | Se recomienda el monitoreo clínico por ECG para la coadministración con bloqueadores del canal de calcio que son metabolizados por CYP3A.   |
| <i>Corticosteroides (sistémicos):</i><br>dexametasona y otros corticosteroides  | ↓ atazanavir<br>↓ cobicistat<br>↑ corticosteroides | El uso concomitante con dexametasona u otros corticosteroides que inducen CYP3A puede causar pérdida del efecto terapéutico de EVOTAZ y el desarrollo de resistencia a atazanavir.<br>Se deben considerar corticosteroides alternativos.<br>La coadministración con corticosteroides que son metabolizados por CYP3A, en particular el uso prolongado, puede incrementar el riesgo de desarrollar efectos corticosteroides sistémicos, incluidos síndrome de Cushing y supresión adrenal. Considerar el potencial beneficio del tratamiento versus el riesgo de sufrir efectos corticosteroides sistémicos.   |



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

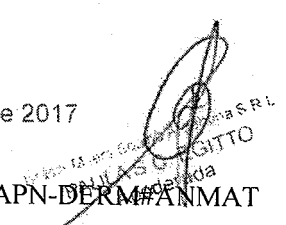
| Clase de fármaco concomitante:<br>Fármacos específicos  | Efecto <sup>b</sup> sobre la concentración   | Comentario clínico  |
|---|--|---|
| <i>Antagonistas del receptor de endotelina:</i><br>bosentán   | ↓ atazanavir<br>↓ cobicistat<br>↑ bosentán   | Inicio de bosentán en pacientes que toman EVOTAZ:<br>Para los pacientes que han estado recibiendo EVOTAZ durante al menos 10 días, comenzar el bosentán a razón de 62,5 mg una vez por día o día por medio, según la tolerabilidad individual.<br>Inicio de EVOTAZ en pacientes que toman bosentán:<br>Discontinuar el bosentán al menos 36 horas antes de iniciar EVOTAZ. Después de al menos 10 días tras el inicio de EVOTAZ, reiniciar el bosentán a 62,5 mg una vez por día o día por medio, según la tolerabilidad individual.<br>Cambio de atazanavir coadministrado con ritonavir a EVOTAZ:<br>Mantener la dosis de bosentán. |
| <i>Antagonistas del receptor H<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>RA):</i><br>(por ejemplo, famotidina)                | ↓ atazanavir                                 | No se recomienda la coadministración de EVOTAZ con tenofovir DF y un H <sub>2</sub> RA en pacientes con experiencia en el tratamiento.<br><br>Administrar EVOTAZ ya sea al mismo tiempo o un mínimo de 10 horas luego de la dosis del H <sub>2</sub> RA. La dosis del H <sub>2</sub> RA no debe exceder una dosis comparable a famotidina 40 mg dos veces por día en pacientes no sometidos a tratamiento antes o 20 mg dos veces por día en pacientes con experiencia en el tratamiento.   |
| <i>Inhibidores de HMG-CoA reductasa:</i><br>atorvastatina,<br>fluvastatina,<br>pravastatina,<br>rosuvastatina | ↑ inhibidores de HMG-CoA reductasa           | <b>Para inhibidores de HMG-CoA reductasa contraindicados, [véase Contraindicaciones].</b><br>Para inhibidores de HMG-CoA reductasa que no están contraindicados con EVOTAZ, iniciar con la menor dosis recomendada y titular mientras se monitorea la seguridad. La dosis de rosuvastatina no debe exceder 10 mg/día.   |
| <i>Anticonceptivos hormonales:</i><br>(por ejemplo, progestina/estrógeno)                                     | progestina y estrógeno: efectos desconocidos | No se dispone de datos para hacer recomendaciones sobre la coadministración de EVOTAZ y los anticonceptivos hormonales orales u otros. Se deben considerar formas no hormonales alternativas de anticoncepción.   |
| <i>Inmunosupresores:</i><br>(por ejemplo, ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus)                    | ↑ inmunosupresores                           | Se recomienda un monitoreo de la concentración terapéutica para estos inmunosupresores cuando son coadministrados con EVOTAZ.   |
| <i>Beta-agonista inhalatorio:</i> salmeterol  | ↑ salmeterol                                 | No se recomienda la coadministración con salmeterol debido a un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas con salmeterol, que incluyen prolongación del intervalo QT, palpitations y taquicardia sinusal.  |





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

| Clase de fármaco concomitante:<br>Fármacos específicos   | Efecto <sup>b</sup> sobre la concentración                 | Comentario clínico  |
|--|--|---|
| <i>Esteroides inhalatorios/nasales:</i><br>budesonide, fluticasona y otros esteroides inhalatorios o nasales | ↑ corticosteroides   | No se recomienda la coadministración con corticosteroides inhalatorios o nasales que son metabolizados por CYP3A, a menos que el potencial beneficio para el paciente supere los riesgos. Considerar corticosteroides alternativos, en particular para el uso prolongado.           |
| <i>Analgésicos narcóticos:</i><br>Para el tratamiento de la dependencia de opioides:                         | buprenorfina o buprenorfina/naloxona: efectos desconocidos | <b>Inicio de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona en pacientes que toman EVOTAZ:</b><br>Titular cuidadosamente la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona hasta lograr el efecto deseado; usar la menor dosis inicial o de mantenimiento que sea posible. |
| buprenorfina, naloxona, metadona   | metadona: efectos desconocidos                             | <b>Inicio de EVOTAZ en pacientes que toman buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona:</b><br>Se puede necesitar un ajuste de la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxona o metadona. Monitorear para detectar signos y síntomas clínicos.                                  |
| fentanilo  | ↑ fentanilo  | Cuando EVOTAZ se coadministra con fentanilo, se recomienda un cuidadoso monitoreo de los efectos terapéuticos y adversos del fentanilo (que incluyen depresión respiratoria potencialmente fatal).  |
| tramadol   | ↑ tramadol   | Cuando EVOTAZ se coadministra con tramadol, se puede necesitar una menor dosis de tramadol.   |



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

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

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

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

<sup>a</sup> Para obtener una magnitud de las interacciones, véase *Farmacología Clínica, Tabla 7.*

<sup>b</sup> ↑ = Aumento, ↓ = Disminución, ↔ = Sin cambio.

### Fármacos sin interacciones observadas o predeterminadas con los componentes de EVOTAZ

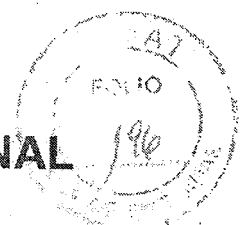
Sobre la base de perfiles metabólicos conocidos, no se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre EVOTAZ y acetaminofeno (paracetamol), atenolol, dapsona, fluconazol, trimetoprima/sulfametoxazol o azitromicina [véase *Farmacología Clínica, Tabla 7*].

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### Embarazo

##### Síntesis del riesgo

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



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

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

### Consideraciones clínicas

#### *Ajuste de dosis durante el embarazo y el período post-parto*

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

#### *Reacciones adversas maternas*

##### Atazanavir

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

La hiperbilirrubinemia se produce con frecuencia en pacientes que toman atazanavir, incluidas mujeres embarazadas. Remítase a la información sobre prescripción de atazanavir para determinar el uso de atazanavir durante el embarazo.

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

#### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

##### Atazanavir

Todos los lactantes, incluidos neonatos expuestos a atazanavir en el útero, deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa durante los primeros días de vida. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para los lactantes recién nacidos. Remítase a la información sobre prescripción de atazanavir en cuanto al uso de atazanavir durante el embarazo.



## Datos

### Datos en humanos

#### Atazanavir

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

#### Cobicistat

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

### Datos en animales

#### Atazanavir

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

#### Cobicistat

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

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

## Lactancia

### Síntesis de los riesgos

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

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

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

### Datos

#### Datos en animales

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

### Uso pediátrico

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

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

### Uso geriátrico

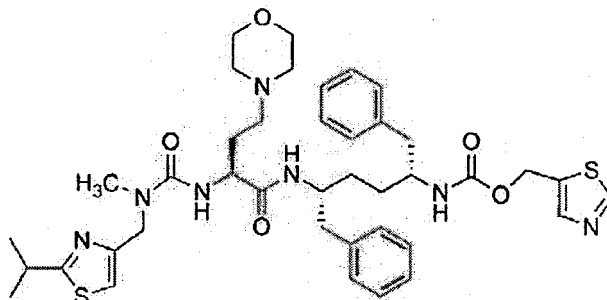
Los estudios clínicos con los componentes de EVOTAZ no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad y más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, se debe tener una apropiada precaución en la administración y el monitoreo de EVOTAZ en pacientes geriátricos, que reflejan la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otras terapias farmacológicas [véase Farmacología Clínica].





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

**Cobicistat:** El nombre químico del cobicistat es [(2*R*,5*R*)-5-[[[(2*S*)-2-[(metil{[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}carbamoil)amino]-4-(morfolin-4-il)butanoil]amino}-1,6-difenilhexan-2-il]carbamato de 1,3-tiazol-5-ilmetilo. Su fórmula molecular es C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, y su peso molecular es de 776,0. Tiene la siguiente fórmula estructural:



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

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

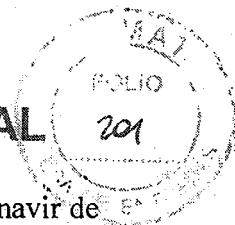
EVOTAZ es una combinación de dosis fija del fármaco antirretroviral contra el VIH-1, atazanavir, y el inhibidor de CYP3A, cobicistat [véase *Microbiología*].

### Farmacodinámica

#### Electrofisiología cardíaca

**Atazanavir:** En un estudio intensivo de QT/QTc realizado en 72 individuos sanos, atazanavir 400 mg y 800 mg (la C<sub>máx</sub> fue 1,2 veces y 2,4 veces mayor que la C<sub>máx</sub> observada con la dosis recomendada de EVOTAZ, respectivamente) sin un inhibidor de CYP3A no prolongó el intervalo QTc en grado clínicamente relevante. Se observó una prolongación asintomática del intervalo PR en pacientes que recibieron atazanavir. El cambio máximo medio (±SD) en el intervalo PR a partir del valor predosis para atazanavir 400 mg (n=65), atazanavir 800 mg (n=66) y placebo (n=67) fue 24 (±15) mseg, 60 (±25) mseg y 13 (±11) mseg, respectivamente. Las exposiciones a atazanavir en estado estacionario (C<sub>máx</sub> y AUC<sub>tau</sub>) observadas en este estudio con voluntarios sanos superaron aquellas observadas en pacientes tratados con atazanavir coadministrado con cobicistat. Existe una cantidad limitada de información sobre el potencial de una interacción farmacodinámica en humanos entre atazanavir y otros fármacos que prolongan el intervalo PR del electrocardiograma [véase *Advertencias y Precauciones*].

En 1793 pacientes infectados con el VIH que recibieron regímenes antirretrovirales, la prolongación de QTc fue comparable en los regímenes que contenían atazanavir y regímenes



comparadores. Ningún individuo sano o paciente infectado con el VIH tratado con atazanavir de los ensayos clínicos tuvo un intervalo QTc >500 mseg [véase Advertencias y Precauciones].

**Cobicistat:** En un estudio intensivo de QT/QTc realizado en 48 individuos sanos, cobicistat 250 mg (1,7 veces la dosis recomendada de EVOTAZ) y 400 mg (2,7 veces la dosis recomendada de EVOTAZ) no prolongó el intervalo QTc en grado clínicamente relevante. Se observó una prolongación asintomática del intervalo PR en pacientes que recibieron cobicistat. La diferencia media máxima (límite de confianza superior del 95%) en PR a partir del placebo luego de la corrección basal fue de 9,5 (12,1) mseg para la dosis de 250 mg y de 20,2 (22,8) mseg para la dosis de 400 mg de cobicistat.

#### Efectos sobre la creatinina sérica

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

#### Farmacocinética

##### Absorción, distribución, metabolismo y excreción

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

**Tabla 6 Propiedades farmacocinéticas de los componentes de EVOTAZ**

|  | Atazanavir | Cobicistat |
|--|------------|------------|
|--|------------|------------|

*Paula S. C. Legitto*  
 Paula S. C. Legitto  
 Autorizada



|   |   |                                 |
|---|---|---------------------------------|
| <b>Absorción</b>  |   |                                 |
| T <sub>máx</sub> (h)  | 2,0   | 2,0                             |
| Efecto de una comida liviana (respecto al ayuno)                      | 1,28  | 1,24                            |
| Relación de AUC <sub>b</sub>  | (1,17; 1,40)  | (1,15; 1,34)                    |
| Efecto de una comida con alto contenido de grasas (respecto al ayuno) | 0,96  | 1,12                            |
| Relación de AUC <sub>b</sub>  | (0,81; 1,13)  | (1,01; 1,23)                    |
| Efecto de una comida liviana (respecto al ayuno)                      | 1,35  | ND                              |
| Relación de C24 <sub>b</sub>  | (1,22; 1,50)  |                                 |
| Efecto de una comida con alto contenido de grasas (respecto al ayuno) | 1,23  | ND                              |
| Relación de C24 <sub>b</sub>  | (1,02; 1,48)  |                                 |
| <b>Distribución</b>   |   |                                 |
| % de unión a proteínas plasmáticas humanas                            | 86  | ~98                             |
| Fuente de los datos de unión a proteínas                              | <i>In vitro</i>   | <i>In vitro</i>                 |
| Relación sangre a plasma  | ND  | 0,5                             |
| <b>Metabolismo</b>  |   |                                 |
| Metabolismo   | CYP3A (mayor)<br>Glucuronidación,<br>N-desalquilación, hidrólisis,<br>oxigenación con<br>deshidrogenación (menor) | CYP3A (mayor)<br>CYP2D6 (menor) |
| <b>Eliminación</b>  |   |                                 |
| Principal vía de eliminación  | Metabolismo   | Metabolismo                     |
| t <sub>1/2</sub> (h)  | 7,2 <sup>a</sup> ND   | 3,5                             |
| % de la dosis excretada en la orina                                   | ND  | 8,2 <sup>c</sup>                |
| % de la dosis excretada en la materia fecal                           |   | 86,2 <sup>c</sup>               |

<sup>a</sup> Luego de la dosificación de EVOTAZ en condiciones de ayuno.

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

<sup>c</sup> Dosificación en estudio de balance de masas: cobicistat (administración de dosis única de [<sup>14</sup>C] cobicistat luego de dosis múltiples de cobicistat durante seis días).

ND = no determinado.

La farmacocinética de atazanavir fue evaluada en pacientes infectados con el VIH-1 que recibieron atazanavir 300 mg coadministrado con cobicistat 150 mg en combinación con

203

emtricitabina/tenofovir DF. Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de atazanavir coadministrado con cobicistat se muestran en la Tabla 7 [véase Estudios Clínicos].

**Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos (media ± SD) de atazanavir en el subestudio de farmacocinética del estudio 114**

| Parámetro                | Atazanavir coadministrado con cobicistat y emtricitabina/tenofovir DF (n=22) |
|--------------------------|--|
| AUC (µg•h/ml)            | 46,13 ± 26,18  |
| C <sub>máx</sub> (µg/ml) | 3,91 ± 1,94  |
| C <sub>tau</sub> (µg/ml) | 0,80 ± 0,72  |

### Poblaciones específicas

#### Deterioro renal

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

**Cobicistat:** Se llevó a cabo un estudio de la farmacocinética del cobicistat en individuos no infectados con el VIH-1 que presentaban deterioro renal severo (clearance de creatinina estimado inferior a 30 mL/min). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del cobicistat entre los pacientes con deterioro renal severo y los individuos sanos [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

#### Deterioro hepático

EVOTAZ no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático.

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

**Cobicistat:** El cobicistat es metabolizado principalmente y eliminado por el hígado. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del cobicistat entre pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B) e individuos sanos. El efecto del deterioro

hepático severo (Child-Pugh Clase C) sobre la farmacocinética del cobicistat no ha sido estudiado [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

### Género y edad

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

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

### Evaluación de interacciones medicamentosas

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

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa para EVOTAZ o para atazanavir coadministrado con cobicistat. Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con cobicistat y desipramina, digoxina y efavirenz. Los estudios de interacción medicamentosa de cobicistat coadministrado con elvitegravir incluyeron rosuvastatina y rifabutina. Los efectos de cobicistat sobre la exposición de los fármacos coadministrados se sintetizan en la Tabla 8. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, véase *Interacciones Medicamentosas*.

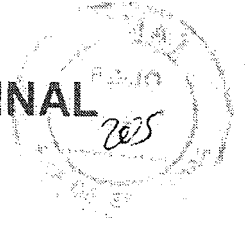
**Tabla 8: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para los fármacos coadministrados en presencia de cobicistat<sup>a</sup>**

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

| Fármaco coadministrado | Dosis/cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/cronograma de cobicistat | Relación (intervalo de confianza del 90%) de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin cobicistat; Sin efecto=1,00 |                      |                  |
|------------------------|---|--------------------------------|---|----------------------|------------------|
|                        |   |                                | C <sub>máx</sub>  | AUC                  | C <sub>mín</sub> |
| desipramina            | Dosis única de 50 mg (n=8)                  | 150 mg QD (n=8)                | 1,24<br>(1,08; 1,44)  | 1,65<br>(1,36; 2,02) | NC               |
| digoxina               | Dosis única de 0,5 mg (n=22)                | 150 mg QD (n=22)               | 1,41<br>(1,29; 1,55)  | 1,08<br>(1,00; 1,17) | NC               |
| efavirenz              | Dosis única de 600 mg (n=17)                | 150 mg QD (n=17)               | 0,87<br>(0,80; 0,94)  | 0,93<br>(0,89; 0,97) | NC               |

<sup>a</sup> Todos los estudios de interacción se llevaron a cabo en voluntarios sanos.

NC = no calculado.



## Microbiología

### Mecanismo de acción

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

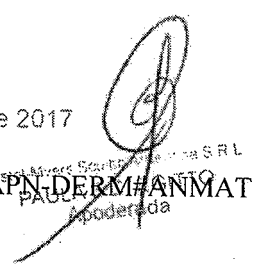
### Actividad antiviral en cultivo celular

El atazanavir exhibe actividad anti-VIH-1 con una concentración efectiva del 50% media (valor de EC<sub>50</sub>) en ausencia de suero humano de 2 a 5 nM contra una variedad de aislados del VIH-1 de laboratorio y clínicos cultivados en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos, células CEM-SS y células MT-2. El ATV tiene actividad contra el virus VIH-1 Grupo M de subtipos A, B, C, D, AE, AG, F, G y J aislados en cultivo celular. El ATV tiene una actividad variable contra aislados del VIH-2 (1,9-32 nM), con valores de EC<sub>50</sub> por sobre los valores de EC<sub>50</sub> de aislados fallidos. Los estudios de actividad antiviral con una combinación de dos fármacos con ATV no mostraron antagonismo en cultivo celular con NNRTI (delavirdina, efavirenz y nevirapina), PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), NRTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina), el inhibidor de fusión del VIH-1 enfuvirtida y dos compuestos usados en el tratamiento de la hepatitis viral, adefovir y ribavirina, sin mayor citotoxicidad.

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

### Resistencia

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



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

*Estudios clínicos de pacientes no tratados previamente que recibieron atazanavir 300 mg coadministrado con cobicistat 150 mg:* En un análisis de pacientes con fracaso del tratamiento que recibieron atazanavir coadministrado con cobicistat en el estudio 114 hasta la Semana 144, se dispuso de datos genotípicos evaluables de aislados apareados de condición basal y fracaso del tratamiento de pacientes con un nivel de ARN del VIH-1 mayor o igual a 400 copias/ml para los 21 fracasos virológicos de este grupo (6%, 21/344). Entre los 21 pacientes, 3 desarrollaron la sustitución de resistencia asociada con emtricitabina M184V. Ningún paciente desarrolló la sustitución de resistencia asociada con tenofovir K65R o K70E, ni ninguna sustitución de resistencia primaria asociada con inhibidores de proteasa. En el grupo de ritonavir, se disponía de datos genotípicos evaluables para los 19 fracasos virológicos (5%, 19/348). Entre los 19 pacientes, 1 desarrolló la sustitución de resistencia asociada con emtricitabina M184V, sin sustituciones de resistencia asociadas con tenofovir o inhibidores de proteasa.

#### Resistencia cruzada

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

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

#### TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

##### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

##### Carcinogénesis

*Atazanavir:* Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas con atazanavir durante dos años. En el estudio con ratones, se hallaron aumentos relacionados con el fármaco en el número de adenomas hepatocelulares en las hembras con 360 mg/kg/día. La



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

**Cobicistat:** En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en dosis de hasta 50 y 100 mg/kg/día (machos y hembras, respectivamente).

La exposición a cobicistat a estas dosis fueron aproximadamente 7 (machos) y 16 (hembras), respectivamente, la exposición sistémica en humanos a una dosis diaria terapéutica. En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo de cobicistat en ratas, se observó una mayor incidencia de adenomas y/o carcinomas de células foliculares en la glándula tiroides con dosis de 25 y 50 mg/kg/día en machos, y de 30 mg/kg/día en hembras. Los hallazgos en células foliculares se consideran específicos de la rata, consecuencia de la inducción de enzimas microsomales hepáticas y del desequilibrio hormonal tiroideo, y no son relevantes para los humanos. A las mayores dosis evaluadas en el estudio de carcinogenicidad en ratas, las exposiciones sistémicas fueron aproximadamente 2 veces la exposición sistémica en humanos a la dosis terapéutica diaria.

#### Mutagénesis

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

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

#### Deterioro de la fertilidad

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

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


**ESTUDIOS CLÍNICOS**

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

La edad promedio de los pacientes fue 37 años (rango: 19-70); el 83% eran hombres, el 60% eran blancos, el 18% eran negros y el 12% eran asiáticos. El nivel plasmático medio de ARN del VIH-1 en condición basal fue de 4,8  $\log_{10}$  copias/mL (rango: 3,2-6,4). El recuento medio de células CD4+ en condición basal fue de 352 células/mm<sup>3</sup> (rango: 1-1455), y el 17% tuvo recuentos de células CD4+  $\leq 200$  células/mm<sup>3</sup>. El 40% de los pacientes tenía una carga viral basal  $> 100.000$  copias/mL.

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

**Tabla 9: Resultados virológicos del tratamiento randomizado del Estudio 114 en adultos infectados con el VIH-1 que no recibieron tratamiento anteriormente en la Semana 144<sup>a</sup>**

|  | Atazanavir 300 mg<br>coadministrado con cobicistat<br>150 mg (una vez por día)<br>+<br>emtricitabina/tenofovir<br>disoproxil fumarato<br>(n=344) | Atazanavir 300 mg<br>coadministrado con<br>ritonavir 100 mg<br>+<br>emtricitabina/tenofovir<br>disoproxil fumarato<br>(n=348) |
|--|--|---|
| ARN del VIH-1 $< 50$ copias/mL                         | 72%  | 74%   |
| Diferencia de tratamiento                              | -2,1% (IC del 95% = -8,7%; 4,5%)   |   |
| ARN del VIH-1 $\geq 50$ copias/mL <sup>b</sup>         | 8%   | 5%  |
| Sin datos virológicos en la ventana de la<br>Semana 48 | 20%  | 21%   |

PAULA S.C. EGITTO  
Apoderada

**Tabla 9: Resultados virológicos del tratamiento randomizado del Estudio 114 en adultos infectados con el VIH-1 que no recibieron tratamiento anteriormente en la Semana 144<sup>a</sup>**

|   | Atazanavir 300 mg<br>coadministrado con cobicistat<br>150 mg (una vez por día)<br>+<br>emtricitabina/tenofovir<br>disoproxil fumarato<br>(n=344) | Atazanavir 300 mg<br>coadministrado con<br>ritonavir 100 mg<br>+<br>emtricitabina/tenofovir<br>disoproxil fumarato<br>(n=348) |
|---|--|---|
| Discontinuaron el fármaco del estudio debido a EA o muerte <sup>c</sup>   | 11%  | 11%   |
| Discontinuaron el fármaco del estudio debido a otras razones y última medición disponible de ARN del VIH-1 <50 copias/mL <sup>d</sup> | 8%   | 10%   |
| Datos faltantes durante la ventana, pero no sobre el fármaco del estudio  | <1%  | <1%   |

<sup>a</sup> La ventana de la Semana 144 es entre el Día 967 y el 1050 (inclusive).

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

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

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

### PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cada comprimido recubierto de EVOTAZ contiene 341,70 mg de sulfato de atazanavir, equivalente a 300 mg de atazanavir base y 294,12 mg de cobicistat en dióxido de silicio, equivalente a 150 mg de cobicistat base. Los comprimidos recubiertos de EVOTAZ son ovalados, biconvexos, de color rosa, y tienen grabado "3641" de un lado y son lisos del otro. Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos, un desecante de gel de sílice, y cuenta con un cierre a prueba de niños.



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

## INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

### Instrucciones de uso

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

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

### Interacciones medicamentosas

EVOTAZ puede interactuar con muchos fármacos; por lo tanto, informar a los pacientes acerca del potencial de interacciones medicamentosas serias con EVOTAZ, y que algunos fármacos están contraindicados con EVOTAZ, y otros fármacos requieren un ajuste de la dosis. Indique a los pacientes que reporten a su médico acerca del uso de cualquier otro medicamento de venta bajo receta o de venta libre, o productos a base de hierbas, en particular la hierba de San Juan.

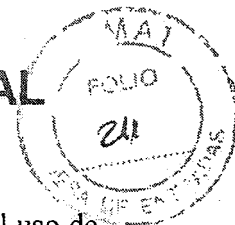
Instruir a las pacientes que usan anticonceptivos hormonales que utilicen medidas anticonceptivas adicionales o alternativas no hormonales durante el tratamiento con EVOTAZ, ya que no se dispone de datos para hacer recomendaciones sobre el uso de anticonceptivos hormonales y atazanavir coadministrado con cobicistat [véase *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, e Interacciones Medicamentosas*].

### Anormalidades de la conducción cardíaca

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

### Reacciones dérmicas severas

Informe a los pacientes que se han reportado casos de erupción leves sin otros síntomas con el uso de atazanavir. Estas erupciones desaparecen dentro de las dos semanas sin cambios en el tratamiento. Sin embargo, informe a los pacientes que ha habido reportes de reacciones dermatológicas severas (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y erupciones dérmicas tóxicas) con el uso de atazanavir. Advierta a los pacientes que procuren una evaluación médica de inmediato si desarrollan signos o síntomas de reacciones dérmicas severas o reacciones de hipersensibilidad (que incluyen, entre otras, erupción severa o erupción acompañada por fiebre, malestar general, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis o edema facial) [véase *Advertencias y Precauciones*].



### Nefrolitiasis y colelitiasis

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

### Hiperbilirrubinemia

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

### Redistribución de grasa

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

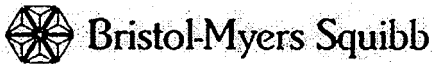
### Lactancia

Indique a las mujeres con infección por VIH-1 que no amamenten a su bebé ya que el VIH-1 puede pasar al bebé a través de la leche materna [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

## **SOBREDOSIS**

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

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



ORIGINAL



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

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

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

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57833

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

Envasado y Acondicionado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.

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

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

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

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

Disp. N°

Fecha de última revisión:

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

Enero 2017



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-28818804-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 17 de Noviembre de 2017

**Referencia:** 8459-17-3 Prospectos Certif 57833

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.11.17 12:41:48 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.11.17 12:41:49 -03'00'

**PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE****EVOTAZ<sup>®</sup>****ATAZANAVIR - COBICISTAT****Comprimidos recubiertos****300 mg - 150 mg****Para uso oral**

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

**¿Qué es EVOTAZ?**

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

EVOTAZ contiene los principios activos atazanavir y cobicistat.

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

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

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

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

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

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

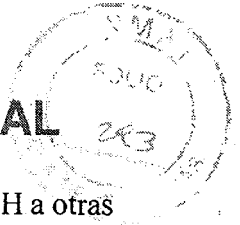
- No comparta ni reutilice agujas u otros equipos de inyección.
- No comparta artículos de uso personal que puedan tener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.
- No tenga ningún tipo de actividad sexual sin protección. Siempre practique el sexo seguro usando un preservativo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





Bristol-Myers Squibb

ORIGINAL



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

### ¿Quiénes no deben tomar EVOTAZ?

#### No debe tomar EVOTAZ si usted:

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

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

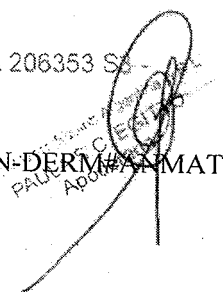
#### Antes de tomar EVOTAZ, informe a su médico si:

- tiene problemas cardíacos

EVOTAZ (ATAZANAVIR/COBICISTAT) | Proyecto de Información para Pacientes | sNDA 206353 S3 -  
Ene 2017

2

IF-2017-28818382-APN-DERM#ANMAT





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

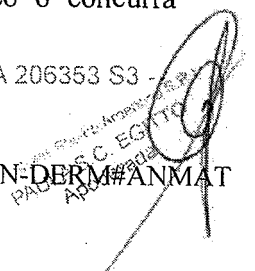
**Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma,** incluidos medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos interactúan con EVOTAZ. **Lleve una lista de sus medicamentos para mostrarle a su médico y farmacéutico.**

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

### ¿Cómo debo tomar EVOTAZ?

- Tome EVOTAZ exactamente como le indica su médico.
- No cambie su dosis ni deje de tomar EVOTAZ sin consultarlo con su médico.
- EVOTAZ debe usarse junto con otros fármacos antirretrovirales.
- Tome EVOTAZ una vez por día junto con las comidas o algún refrigerio.
- Si olvida una dosis de EVOTAZ, tome la dosis lo antes posible y luego vuelva a su cronograma normal.
- Si olvida una dosis de EVOTAZ, no duplique la siguiente.
- Si toma una dosis de EVOTAZ mayor a la indicada, llame a su médico o concurra inmediatamente a la sala de urgencias del hospital más cercano.

EVOTAZ (ATAZANAVIR/COBICISTAT) | Proyecto de Información para Pacientes | sNDA 206353 S3 - Ene 2017





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

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

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

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EVOTAZ?

#### EVOTAZ puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

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

análisis de sangre para controlar su hígado antes de comenzar a tomar EVOTAZ y durante el tratamiento. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

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

Los efectos secundarios más comunes de EVOTAZ fueron color amarillento de la piel y erupción cutánea.

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

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

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

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

### ¿Cómo debo conservar EVOTAZ?

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

Mantenga el envase bien cerrado.

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

### Información general sobre EVOTAZ

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

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

### ¿Cuáles son los ingredientes de EVOTAZ?

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

### VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57833

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

Invasado y Acondicionado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East Mount Vernon, Indiana 47620 EEUU.

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

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

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

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

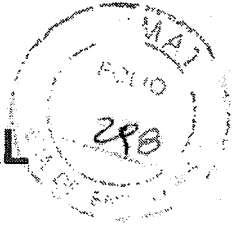
Disp. N°

Fecha de última revisión:

EVOTAZ (ATAZANAVIR/COBICISTAT) | Proyecto de Información para Pacientes | sNDA 206353 S3  
Ene 2017

6

IF-2017-28818382-APN-DERM#ANMAT



**CONSULTE A SU MÉDICO**

EVOTAZ<sup>®</sup> es una marca de Bristol-Myers Squibb Company.

1362688A1

Enero 2017

PAULA S. ECITTO  
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-28818382-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 17 de Noviembre de 2017

**Referencia:** inf pacientes 8459-17-3 certif 57833

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.11.17 12:40:48 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.11.17 12:40:49 -03'00'