



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN ANMAT

5159

BUENOS AIRES, **08 SEP 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011567-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REYATAZ / ATAZANAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA 100mg – 150mg – 200mg y 300mg; aprobada por Certificado N° 51.052.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 612 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5159

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REYATAZ / ATAZANAVIR, aprobada por Certificado N° 51.052 y Disposición N° 4595/03, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 347 a 433, 434 a 520 y 521 a 607.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4595/03 los prospectos autorizados por las fojas 347 a 433, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.052 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5159

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011567-10-0

DISPOSICION N°

5159

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5159** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.052 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4595/03.-

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

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 1020/10.- | Prospectos de fs. 347 a 433, 434 a 520 y 521 a 607, corresponde desglosar de fs. 347 a 433.- |

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 51.052 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

018 SEP 2010

Expediente N° 1-0047-0000-011567-10-0

DISPOSICIÓN N°

js

5159

DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

5159

PROYECTO DE PROSPECTO



REYATAZ[®] (atazanavir) Cápsulas

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral, antiVIH.

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

1 INDICACIONES Y USO

REYATAZ[®] (atazanavir) está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. Esta indicación se basa en análisis de los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 y los recuentos de células

1

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

CD4+ a partir de estudios controlados de 96 semanas de duración efectuados en pacientes sin experiencia en el tratamiento con antirretrovirales y de 48 semanas de duración efectuados en pacientes con experiencia en el tratamiento con antirretrovirales.

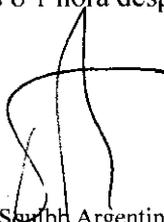
Se deben tener en cuenta los siguientes puntos cuando se inicia la terapia con REYATAZ:

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

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

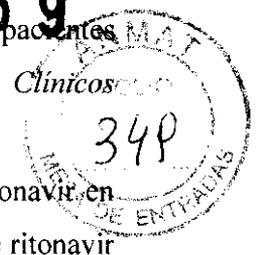
Recomendaciones generales de dosificación:

- REYATAZ Cápsulas debe ingerirse con alimento.
- La dosis oral recomendada de REYATAZ depende de los antecedentes terapéuticos del paciente y del uso de otros fármacos coadministrados. Cuando se coadministra con antagonistas del receptor H₂ o inhibidores de la bomba de protones, puede ser necesario separar las dosis [ver *Posología/Dosis y Administración (2.1)*].
- Cuando se coadministra con formulaciones de didanosina con búfer o recubrimiento entérico, REYATAZ debe administrarse (con alimento) 2 horas antes o 1 hora después de la didanosina.



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

5159



- No se recomienda la administración de REYATAZ sin ritonavir para pacientes previamente tratados con fracaso virológico previo [véase *Estudios Clínicos (14)*].
- No se ha establecido la eficacia y la seguridad de REYATAZ con ritonavir en dosis superiores a 100 mg una vez por día. El uso de dosis mayores de ritonavir podría alterar el perfil de seguridad del atazanavir (efectos cardíacos, hiperbilirrubinemia), por lo que no se recomienda. Los médicos deben consultar la información completa sobre prescripción para ritonavir cuando utilizan este agente.

2.1 Dosis recomendada para adultos

Recomendaciones de dosis para pacientes sin tratamiento previo

- Para pacientes sin tratamiento previo, la dosis recomendada es REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única ingerida con alimento).

ó

- Para pacientes sin tratamiento previo que no toleran ritonavir, la dosis recomendada es REYATAZ 400 mg (sin ritonavir) una vez por día con alimento.

Terapia concomitante:

- REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única ingerida con alimento) si se combina con cualquiera de los siguientes:
 - tenofovir
 - antagonista del receptor H₂: La dosis del antagonista del receptor H₂ no debe exceder el equivalente a una dosis de 40 mg de famotidina dos veces por día. REYATAZ 300 mg y ritonavir 100 mg se deben administrar simultáneamente con la dosis del antagonista del receptor H₂, y/o al menos 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H₂. Para los pacientes que no toleran ritonavir, REYATAZ 400 mg una vez por día con alimento se debe administrar al menos 2 horas antes y al menos 10 horas

3

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUOLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



después del antagonista del receptor H₂. Para estos pacientes, ninguna dosis única del antagonista del receptor H₂ debe exceder el equivalente a una dosis de 20 mg de famotidina, y la dosis diaria total no debe exceder el equivalente a una dosis de 40 mg de famotidina.

- inhibidores de la bomba de protones: La dosis del inhibidor de la bomba de protones no debe exceder el equivalente a una dosis de 20 mg de omeprazol y debe administrarse aproximadamente 12 horas antes de la dosis de REYATAZ 300 mg y ritonavir 100 mg.
- Si se combina REYATAZ con efavirenz, las dosis de REYATAZ 400 mg (dos cápsulas de 200 mg) y ritonavir 100 mg deben administrarse una vez por día como una sola dosis con alimento, y el efavirenz debe administrarse con el estómago vacío, preferiblemente al momento de acostarse.

Recomendaciones de dosis para pacientes previamente tratados

REYATAZ 300 mg (una cápsula de 300 mg o dos cápsulas de 150 mg) con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento).

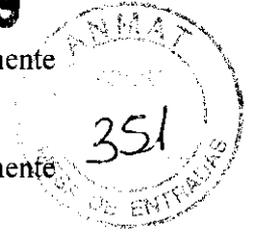
Terapia concomitante:

- Siempre que se administre un antagonista del receptor H₂ a un paciente que recibe REYATAZ con ritonavir, la dosis del antagonista del receptor H₂ no debe exceder el equivalente a una dosis de 20 mg de famotidina dos veces por día, y las dosis de REYATAZ y ritonavir deben administrarse simultáneamente con la dosis del antagonista del receptor H₂, y/o al menos 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H₂.
- REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se toma con un antagonista del receptor H₂.
- REYATAZ 400 mg (dos cápsulas de 200 mg) con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se toma con tenofovir y un antagonista del receptor H₂.

4

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. FUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



- No se deben usar inhibidores de la bomba de protones en pacientes previamente tratados que reciben REYATAZ.
- Efavirenz: No coadministrar REYATAZ y efavirenz a pacientes previamente tratados debido a una menor exposición al atazanavir.

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

2.3 Deterioro renal

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

2.4 Deterioro hepático

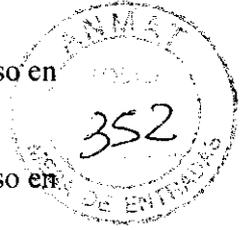
REYATAZ debe utilizarse con precaución en los pacientes con deterioro hepático de leve a moderado. Para los pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B) que no han experimentado un fracaso virológico previo, se debe considerar una reducción de la dosis a 300 mg una vez por día. REYATAZ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

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Cápsulas de 100 mg con tapa azul y cuerpo blanco, con “BMS 100 mg” impreso en tinta blanca en la tapa y “3623” en tinta azul en el cuerpo.
- Cápsulas de 150 mg con tapa azul y cuerpo celeste, con “BMS 150 mg” impreso en tinta blanca en la tapa y “3624” en tinta azul en el cuerpo.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIA CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



- Cápsulas de 200 mg con tapa azul y cuerpo azul, con “BMS 200 mg” impreso en tinta blanca en la tapa y “3631” en tinta blanca en el cuerpo.
- Cápsulas de 300 mg con tapa roja y cuerpo azul, con “BMS 300 mg” impreso en tinta blanca en la tapa y “3622” en tinta blanca en el cuerpo.

4 CONTRAINDICACIONES

REYATAZ está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa y previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) a cualquiera de los componentes de este producto.
- cuando se coadministra con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A o UGT1A1 para el *clearance* y para los cuales las elevadas concentraciones plasmáticas se asocian con eventos serios y/o eventos que ponen en riesgo la vida. Éstos y otros fármacos contraindicados se enumeran en la Tabla 3.

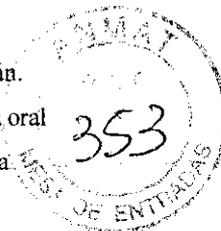
Tabla 3: Fármacos que están contraindicados con REYATAZ (atazanavir) (La información contenida en la tabla es aplicable a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

| Clase de fármaco | Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con REYATAZ | Comentario clínico |
|-----------------------------------|---|---|
| Alpha 1 – Adrenérgico Antagonista | Alfuzosina | Potencial de elevadas concentraciones de alfuzosina, lo que puede resultar en hipotensión. |
| Antimicobacterianos | Rifampicina | La rifampicina disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. |
| Antineoplásicos | Irinotecán | El atazanavir inhibe UGT1A1 y puede interferir con el metabolismo del irinotecán, lo que da como |

6

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Directora Técnica



| | | |
|-------------------------------------|--|---|
| Benzodiazepinas | triazolam, midazolam administrado por vía oral ^a | resultado un aumento de la toxicidad del irinotecán. El triazolam y el midazolam administrado por vía oral son extensamente metabolizados por CYP3A4. La coadministración de triazolam o midazolam administrado por vía oral con REYATAZ puede causar grandes aumentos de la concentración de estas benzodiazepinas. Potencial de eventos serios y/o mortales, tales como sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria. |
| Derivados del ergot | Dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina, metilergonovina | Potencial de eventos serios y/o mortales, tales como toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos. |
| Agente de motilidad GI | Cisaprida | Potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como arritmias cardíacas. |
| Productos a base de plantas | Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) | Los pacientes que toman REYATAZ no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan debido a que puede esperarse que la coadministración reduzca las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. |
| Inhibidores de la HMG-CoA reductasa | Lovastatina, simvastatina | Potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluida rabdomiólisis. |
| Neurolépticos | Pimozida | Potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como arritmias cardíacas. |
| Inhibidor de la PDE5 | Sildenafil ^b cuando se administra como REVATIO ^{®*} para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar | No se ha determinado una dosis segura y eficaz de sildenafil (REVATIO [®]) en combinación con REYATAZ, cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Existe un potencial incremento de eventos adversos asociados a sildenafil (los que incluyen trastornos visuales, hipotensión, priapismo y síncope). |
| Inhibidores de la proteasa | Indinavir | Tanto REYATAZ como indinavir están asociados con hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada). |

^a Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 13 (7)* para el midazolam administrado por vía parenteral.

^b Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 13 (7)* para el sildenafil administrado como VIAGRA[®] para la disfunción eréctil.



5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Interacciones medicamentosas

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

5.2 Anormalidades en la conducción cardíaca

Se ha demostrado que el atazanavir prolonga el intervalo PR del electrocardiograma en algunos pacientes. En voluntarios sanos y en pacientes, las anormalidades en la conducción aurículoventricular (AV) fueron asintomáticas y generalmente se limitaron a un bloqueo AV de primer grado. Ha habido muy pocos informes de bloqueo AV de segundo grado y demás anormalidades de conducción [véase *Reacciones Adversas (6.4)* y *Sobredosis (10)*]. En los ensayos clínicos que incluyeron electrocardiogramas, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático en el 5,9% de los pacientes tratados con atazanavir (n=920), en el 5,2% de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir (n=252), en el 10,4% de los pacientes tratados con nelfinavir (n=48), y en el 3,0% de los pacientes tratados con efavirenz (n=329). En el Estudio AI424-045, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático en el 5% (6/118) de los pacientes tratados con atazanavir/ritonavir y en el 5% (6/116) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir que tenían mediciones de electrocardiograma durante el estudio. Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con enfermedad preexistente del sistema de conducción (por ejemplo, marcado bloqueo AV de primer grado o bloqueo AV de segundo o tercer grado), el atazanavir debe ser usado con precaución en estos pacientes [véase *Farmacología Clínica (12.2)*].

5159



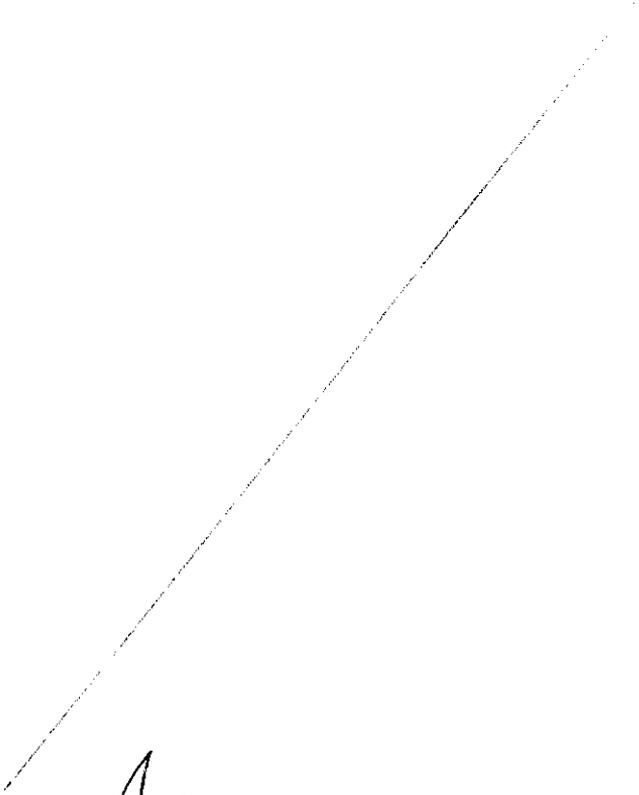
La combinación de atazanavir y diltiazem aumentó 2 veces en la concentración plasmática del diltiazem con un efecto aditivo en el intervalo PR. Cuando se usa en combinación con atazanavir, debe considerarse una reducción de la dosis de diltiazem a la mitad, y se recomienda hacer un monitoreo del electrocardiograma.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

5.3 Erupción

En ensayos clínicos controlados, se presentó erupción (todos los grados, independientemente de la causalidad) en aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con REYATAZ. El tiempo promedio hasta el inicio del rash en los estudios clínicos fue de 7,3 semanas, y la duración promedio de la erupción fue de 1,4 semanas. Los casos de erupción fueron generalmente erupciones dérmicas máculopapulares de leves a moderadas. Se presentan las reacciones adversas emergentes del tratamiento de erupción moderada o severa (que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$) para los estudios clínicos individuales [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. El régimen con REYATAZ con frecuencia continuó sin interrupción en los pacientes que desarrollaron erupción. El índice de discontinuación debido a la erupción en los ensayos clínicos fue $< 1\%$. Debe suspenderse la administración de REYATAZ si se desarrolla un caso severo de erupción. Se ha informado acerca de casos de síndrome de Stevens-Johnson, eritema

5159

multiforme y erupciones cutáneas tóxicas en pacientes que recibieron REYATAZ
[véase *Contraindicaciones (4)*].



A handwritten signature in black ink, appearing to be "T. Battaglia".

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

10

A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. Pugliarello Calvo".

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Handwritten initials or a signature in the bottom left corner, possibly "ds" or "ys".

5159



5.4 Hiperbilirrubinemia

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

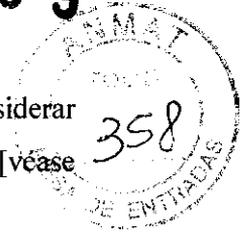
5.5 Hepatotoxicidad

Se debe tener precaución cuando se administra REYATAZ a pacientes con deterioro hepático debido a que las concentraciones de atazanavir pueden aumentar [véase *Posología/Dosis y Administración* (2.4)]. Los pacientes con infecciones virales subyacentes por hepatitis B o C o con marcadas elevaciones de las transaminasas previas al tratamiento pueden tener un mayor riesgo de sufrir una elevación adicional de las transaminasas o una descompensación hepática. En estos pacientes, se deben realizar los análisis de laboratorio adecuados antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ, y deberán ser monitoreados durante dicho tratamiento [véase *Reacciones Adversas* (6.3) y *Uso en Poblaciones Específicas* (8.8)].

5.6 Nefrolitiasis

Se informaron casos de nefrolitiasis durante el período de vigilancia posterior a la comercialización del producto en pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento con REYATAZ. Dado que estos eventos fueron informados de manera voluntaria durante la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones acerca de su





frecuencia. Si se presentan signos o síntomas de nefrolitiasis, quizá se deba considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente o suspender el tratamiento [véase *Reacciones Adversas (6.4)*].

5.7 Diabetes Mellitus/Hiperglucemia

Se ha informado sobre la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante el período de vigilancia posterior a la comercialización del producto en pacientes infectados con VIH que recibieron una terapia con inhibidores de proteasa. Algunos pacientes requirieron de iniciación o ajustes de la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, se produjo cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con inhibidores de proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos han sido informados de manera voluntaria durante la práctica clínica, no se pueden hacer estimaciones de la frecuencia, y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con inhibidores de proteasa y estos eventos [véase *Reacciones Adversas (6.4)*].

5.8 Síndrome de reconstitución inmune

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

5.9 Redistribución de grasa

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



reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos aún son desconocidos. No se ha establecido una relación causal.

5.10 Hemofilia

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

5.11 Resistencia/Resistencia cruzada

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5158



6.1 Experiencia de ensayos clínicos en adultos

Reacciones adversas emergentes del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

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

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

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

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



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

| | 96 semanas ^c REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg (una vez por día) y tenofovir con emtricitabina ^d (n=441) | 96 semanas ^c lopinavir 400 mg con ritonavir 100 mg (dos veces por día) y tenofovir con emtricitabina ^d (n=437) |
|----------|--|--|
| Erupción | 3% | 2% |

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

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

^b Basado en el régimen que contenía REYATAZ.

^c Tiempo promedio durante la terapia.

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

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

| | Estudio AI424-034 | | Estudios AI424-007, -008 | |
|------------------------------------|--|--|--|--|
| | 64 semanas ^c REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina ^e (n=404) | 64 semanas ^c efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina ^e (n=401) | 120 semanas ^{c,d} REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o didanosina (n=279) | 73 semanas ^{c,d} nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o didanosina (n=191) |
| Cuerpo en general | | | | |
| Cefalea | 6% | 6% | 1% | 2% |
| Sistema digestivo | | | | |
| Náuseas | 14% | 12% | 6% | 4% |
| Ictericia/ictericia esclerótica | 7% | * | 7% | * |
| Vómitos | 4% | 7% | 3% | 3% |
| Dolor abdominal | 4% | 4% | 4% | 2% |
| Diarrea | 1% | 2% | 3% | 16% |

15

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Handwritten signature
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ACOMIAR 7 PUEBLA 1100 CALIC
Farmacéutica
Director Técnico

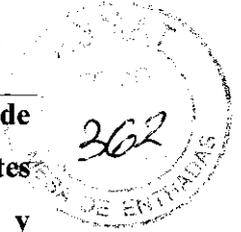


Tabla 5: Reacciones adversas emergentes del tratamiento^a seleccionadas de intensidad moderada o severa informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin tratamiento previo^b, Estudios AI424-034, AI424-007 y AI424-008

| | Estudio AI424-034 | | Estudios AI424-007, -008 | |
|---|--|--|--|--|
| | 64 semanas ^c REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina ^e (n=404) | 64 semanas ^c efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina ^e (n=401) | 120 semanas ^{c,d} REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o didanosina (n=279) | 73 semanas ^{c,d} nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o didanosina (n=191) |
| Sistema nervioso | | | | |
| Insomnio | 3% | 3% | <1% | * |
| Mareos | 2% | 7% | <1% | * |
| Síntomas neurológicos periféricos | <1% | 1% | 4% | 3% |
| Piel y apéndices | | | | |
| Erupción | 7% | 10% | 5% | 1% |

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

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

^b Basado en regímenes que contenían REYATAZ.

^c Tiempo promedio durante la terapia.

^d Incluye seguimiento a largo plazo.

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

Reacciones adversas emergentes del tratamiento en pacientes previamente tratados

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIANELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



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

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

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

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

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

^b Basado en el régimen que contenía REYATAZ.

^c Tiempo promedio durante la terapia.

^d Como combinación de dosis fija.

Anormalidades en los valores de laboratorio en pacientes sin tratamiento previo

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

5159



Tabla 7: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin tratamiento previo^a, Estudio AI424-138

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

^a Basado en el régimen que contenía REYATAZ.

^b Tiempo promedio durante la terapia.

^c LSN = límite superior de la normal.

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

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

| Variable | Límite ^d | Estudio AI424-034 | | Estudios AI424-007, -008 | |
|----------|---------------------|---|---|--|---|
| | | 64 semanas ^b REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina ^e (n=404) | 64 semanas ^b efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina ^e (n=401) | 120 semanas ^{b,c} REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina (n=279) | 73 semanas ^{b,c} nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina (n=191) |

18

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUCIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



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

| Variable | Límite ^d | Estudio AI424-034 | | Estudios AI424-007, -008 | |
|-------------------|------------------------------|--|--|---|--|
| | | 64 semanas ^b REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina ^e | 64 semanas ^b efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina ^e | 120 semanas ^{b,c} REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina | 73 semanas ^{b,c} nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina |
| | | (n=404) | (n=401) | (n=279) | (n=191) |
| Química | <u>Alto</u> | | | | |
| SGOT/AST | $\geq 5,1 \times \text{LSN}$ | 2% | 2% | 7% | 5% |
| SGPT/ALT | $\geq 5,1 \times \text{LSN}$ | 4% | 3% | 9% | 7% |
| Bilirrubina total | $\geq 2,6 \times \text{LSN}$ | 35% | <1% | 47% | 3% |
| Amilasa | $\geq 2,1 \times \text{LSN}$ | * | * | 14% | 10% |
| Lipasa | $\geq 2,1 \times \text{LSN}$ | <1% | 1% | 4% | 5% |
| Creatina quinasa | $\geq 5,1 \times \text{LSN}$ | 6% | 6% | 11% | 9% |
| Colesterol total | $\geq 240 \text{ mg/dL}$ | 6% | 24% | 19% | 48% |
| Triglicéridos | $\geq 751 \text{ mg/dL}$ | <1% | 3% | 4% | 2% |
| Hematología | <u>Bajo</u> | | | | |
| Hemoglobina | <8,0 g/dL | 5% | 3% | <1% | 4% |
| Neutrófilos | <750 células/mm ³ | 7% | 9% | 3% | 7% |

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

^a Basado en el/los regímenes que contenían REYATAZ.

^b Tiempo promedio durante la terapia.

^c Incluye seguimiento a largo plazo.

^d LSN = límite superior de la normal.

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

Anormalidades en los valores de laboratorio en pacientes previamente tratados

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



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

Tabla 9: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos previamente tratados, Estudio AI424-045^a

| Variable | Límite ^c | 48 semanas ^b | 48 semanas ^b |
|-------------------|---------------------------------|--|---|
| | | REYATAZ/ritonavir 300/100 mg una vez por día + tenofovir + NRTI (n=119) | lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces por día ^d + tenofovir + NRTI (n=118) |
| Química | | | |
| | <u>Alto</u> | | |
| SGOT/AST | $\geq 5,1 \times \text{LSN}$ | 3% | 3% |
| SGPT/ALT | $\geq 5,1 \times \text{LSN}$ | 4% | 3% |
| Bilirrubina total | $\geq 2,6 \times \text{LSN}$ | 49% | <1% |
| Lipasa | $\geq 2,1 \times \text{LSN}$ | 5% | 6% |
| Creatina quinasa | $\geq 5,1 \times \text{LSN}$ | 8% | 8% |
| Colesterol total | $\geq 240 \text{ mg/dL}$ | 25% | 26% |
| Triglicéridos | $\geq 751 \text{ mg/dL}$ | 8% | 12% |
| Glucosa | $\geq 251 \text{ mg/dL}$ | 5% | <1% |
| Hematología | | | |
| | <u>Bajo</u> | | |
| Plaquetas | $< 50.000 \text{ células/mm}^3$ | 2% | 3% |
| Neutrófilos | $< 750 \text{ células/mm}^3$ | 7% | 8% |

^a Basado en el/los regímenes que contenían REYATAZ.

^b Tiempo promedio durante la terapia.

^c L.SN = límite superior de la normal.

^d Como combinación de dosis fija.

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

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

20


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. FUCILIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

3159



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

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

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

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

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

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

^e Cantidad de pacientes con colesterol LDL medido.

^f En ayunas.

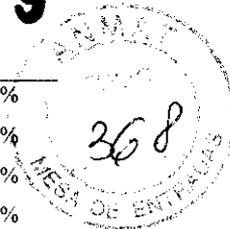
Tabla 11: Valores de lípidos, cambio promedio desde la línea basal, Estudio AI424-034

| | REYATAZ ^{a,b} | | | efavirenz ^{b,c} | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|--|
| | Línea basal | Semana 48 | Semana 48 | Línea basal | Semana 48 | Semana 48 |
| | mg/dL (n=383 ^e) | mg/dL (n=283 ^e) | Cambio ^d (n=272 ^e) | mg/dL (n=378 ^e) | mg/dL (n=264 ^e) | Cambio ^d (n=253 ^e) |
| | | | | | | |

21

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



| | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|------|-----|-----|------|
| Colesterol LDL ^f | 98 | 98 | +1% | 98 | 114 | +18% |
| Colesterol HDL | 39 | 43 | +13% | 38 | 46 | +24% |
| Colesterol total | 164 | 168 | +2% | 162 | 195 | +21% |
| Triglicéridos ^f | 138 | 124 | -9% | 129 | 168 | +23% |

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

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

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

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

^e Cantidad de pacientes con colesterol LDL medido.

^f En ayunas.

Lípidos, cambio desde la línea basal en pacientes previamente tratados

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

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

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



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

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

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

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

^e Cantidad de pacientes con colesterol LDL medido.

^f En ayunas.

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

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

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

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

5159



lopinavir/ritonavir. Se desarrollaron niveles de AST >5 veces el LSN en el 10% (2/20) de los pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir y en el 6% (1/18) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir.

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

6.4 Experiencia posterior a la comercialización del producto

Se han identificado los siguientes eventos durante el uso de REYATAZ posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de modo confiable la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo en general: edema

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

Sistema gastrointestinal: pancreatitis

Sistema hepático: anormalidades en la función hepática

Trastornos hepatobiliares: coledocistitis, colecistitis, colestasis

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

Sistema musculoesquelético: artralgia

24

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIESE
Farmacéutica
Director Técnico

5159



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

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

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

7.1 Potencial de REYATAZ para afectar otros fármacos

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

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

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A en el fármaco coadministrado puede cambiar cuando se coadministra REYATAZ con ritonavir. Véase la información completa sobre prescripción para ritonavir a fin de obtener información sobre las interacciones medicamentosas con ritonavir.

7.2 Potencial de otros fármacos para afectar al atazanavir

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

25

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



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

7.3 Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

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

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

| Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos | Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante | Comentario clínico |
|---|---|--|
| <i>Agentes antivirales contra el VIH</i> | | |
| <i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI):</i> Formulaciones de didanosina con búfer Cápsulas con recubrimiento entérico (RE) | ↓ atazanavir ↓ didanosina | La coadministración de REYATAZ con comprimidos de didanosina con búfer dio como resultado una marcada disminución de la exposición al atazanavir. Se recomienda tomar REYATAZ (con alimento) 2 hs. antes o 1 h. después de las formulaciones de didanosina con búfer. La administración simultánea de didanosina RE y REYATAZ con alimento disminuye la exposición a la didanosina. Por lo tanto, REYATAZ y didanosina RE deben administrarse en momentos distintos. |
| <i>Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa:</i> tenofovir disoproxil fumarato | ↓ atazanavir ↑ tenofovir | El tenofovir puede disminuir el ABC (área bajo la curva) y la C_{min} del atazanavir. Cuando se coadministra con tenofovir, se recomienda administrar REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg y tenofovir 300 mg (todos en forma de una dosis diaria única con alimento). REYATAZ sin ritonavir no debe coadministrarse con tenofovir. |



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

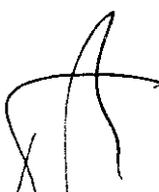
| <i>Clase de fármaco concomitante:</i> Fármacos específicos | Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante | Comentario clínico |
|---|---|---|
| | | REYATAZ aumenta las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las mayores concentraciones de tenofovir podrían potenciar los eventos adversos asociados con el tenofovir, incluidos los trastornos renales. Los pacientes que reciben REYATAZ y tenofovir deben ser monitoreados para detectar eventos adversos asociados con el tenofovir. |
| <i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI):</i> efavirenz | ↓ atazanavir | El efavirenz disminuye la exposición al atazanavir. <i>En pacientes sin tratamiento previo:</i> Si se combina REYATAZ con efavirenz, REYATAZ 400 mg (2 cápsulas de 200 mg) con ritonavir 100 mg se deben administrar una vez por día todos en forma de dosis única con alimento, y el efavirenz 600 mg se debe administrar una vez por día con el estómago vacío, preferentemente antes de acostarse. <i>En pacientes previamente tratados:</i> No coadministrar REYATAZ con efavirenz a pacientes previamente tratados debido a la disminución de la exposición al atazanavir. |
| <i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa:</i> nevirapina | ↓ atazanavir ↑ nevirapina | No coadministrar REYATAZ con nevirapina porque: <ul style="list-style-type: none"> • La nevirapina disminuye sustancialmente la exposición al atazanavir. • Potencial riesgo de toxicidad asociada a la nevirapina debido a una mayor exposición a dicho fármaco. |
| <i>Inhibidores de la proteasa:</i> saquinavir (cápsulas de gelatina blanda) | ↑ saquinavir | No se han establecido recomendaciones apropiadas de dosificación para esta combinación, con o sin ritonavir, con respecto a la eficacia y la seguridad. En un estudio clínico, saquinavir 1200 mg coadministrado con REYATAZ 400 mg y tenofovir 300 mg (todos administrados una vez por día) más inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa no proporcionó la eficacia adecuada [véase <i>Estudios Clínicos (14.2)</i>]. |
| <i>Inhibidores de la proteasa:</i> | ↑ atazanavir | Si se coadministra REYATAZ con ritonavir, se recomienda administrar |

5759



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

| <i>Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos</i> | Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante | Comentario clínico |
|--|--|---|
| ritonavir | | REYATAZ 300 mg una vez por día con ritonavir 100 mg una vez por día con alimento. Véase la información completa sobre prescripción para ritonavir a fin de obtener información sobre las interacciones medicamentosas con ritonavir. |
| <i>Inhibidores de la proteasa: otros</i> | ↑ otro inhibidor de proteasa | REYATAZ/ritonavir: Aunque no ha sido estudiada, se esperaría que la coadministración de REYATAZ/ritonavir y otros inhibidores de la proteasa aumente la exposición al otro inhibidor de proteasa. No se recomienda esta coadministración. |
| Otros agentes | | |
| <i>Antiácidos y medicaciones con búfer</i> | ↓ atazanavir | Se esperan menores concentraciones plasmáticas de atazanavir si se administran antiácidos, incluidas las medicaciones con búfer, junto con REYATAZ. REYATAZ debe administrarse 2 hs. antes o 1 h. después de estas medicaciones. |
| <i>Antiarrítmicos:</i> amiodarona, bepridilo, lidocaína (sistémica), quinidina | ↑ amiodarona, bepridilo, lidocaína (sistémica), quinidina | La coadministración con REYATAZ tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o mortales, y no ha sido estudiada. Es necesario tener precaución, y se recomienda monitorear la concentración terapéutica de estos fármacos si se usan de manera concomitante con REYATAZ. |
| <i>Anticoagulantes:</i> warfarina | ↑ warfarina | La coadministración con REYATAZ tiene el potencial de producir hemorragias serias y/o mortales, y no ha sido estudiada. Se recomienda monitorear la INR (<i>International Normalized Ratio</i> – Relación Normalizada Internacional). |
| <i>Antidepresivos:</i> tricíclicos | ↑ antidepresivos tricíclicos | La coadministración con REYATAZ tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o mortales, y no ha sido estudiada. Se recomienda monitorear la concentración de estos fármacos si se usan de manera concomitante con REYATAZ. |
| trazodona | ↑ trazodona | El uso concomitante de trazodona y REYATAZ, con o sin ritonavir, puede incrementar las concentraciones plasmáticas de trazodona. Se han observado eventos adversos de náuseas, mareos, hipotensión y síncope luego de la coadministración de trazodona y ritonavir. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP3A4 tal como REYATAZ, la combinación debe usarse con precaución y se debe considerar una disminución de la dosis de trazodona. |


 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 TERESA BAJTAGLIA
 Apoderada


 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUCILIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico



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

| <i>Clase de fármaco concomitante:</i> Fármacos específicos | Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante | Comentario clínico |
|---|---|--|
| <i>Antifúngicos:</i> ketoconazol, itraconazol | REYATAZ/ritonavir: ↑ ketoconazol ↑ itraconazol | La coadministración de ketoconazol sólo ha sido estudiada con REYATAZ sin ritonavir (aumento insignificante del ABC y la C _{max} del atazanavir). Debido al efecto del ritonavir sobre el ketoconazol, las dosis altas de ketoconazol e itraconazol (>200 mg/día) deben ser usadas con precaución con REYATAZ/ritonavir. |
| <i>Antifúngicos:</i> voriconazol | Efecto desconocido | La coadministración de voriconazol y REYATAZ, con o sin ritonavir, no ha sido estudiada. La administración de voriconazol con ritonavir 100 mg cada 12 horas disminuyó el ABC del voriconazol en estado estacionario en un promedio de 39%. No debe administrarse voriconazol a pacientes que reciben REYATAZ/ritonavir, a menos que una evaluación de la relación riesgo/beneficio para el paciente lo justifique. La coadministración de voriconazol con REYATAZ (sin ritonavir) puede aumentar las concentraciones de atazanavir; sin embargo, no hay datos disponibles. |
| <i>Contra la gota:</i> colchicina | ↑ colchicina | REYATAZ no debe coadministrarse con colchicina a pacientes con deterioro de la función renal o hepática. Posología recomendada de colchicina cuando se administra con REYATAZ: Tratamiento de exacerbaciones de la gota: 0,6 mg (1 tableta/comprimido) para 1 dosis, seguido de 0,3 mg (media tableta/comprimido) 1 hora después. No se debe repetir hasta transcurridos 3 días. Profilaxis de exacerbaciones de la gota: Si el régimen original era de 0,6 mg <i>dos veces al día</i> , se debe ajustar el régimen a 0,3 mg <i>una vez al día</i> . Si el régimen original era de 0,6 mg <i>una vez al día</i> , se debe ajustar el régimen a 0,3 mg <i>una vez día de por medio</i> . Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF): Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede administrarse en 0,3 mg dos veces al día). Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina de hasta el 75% (por ejemplo, 150 mg día por medio o 3 veces por semana). Se requiere |
| <i>Antimicrobianos:</i> rifabutina | ↑ rifabutina | |

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BAITAGLIA
Apoderada

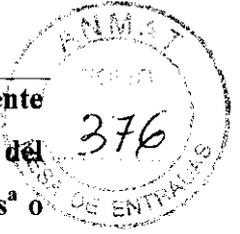


Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir,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

| <i>Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos</i> | Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante | Comentario clínico |
|--|--|---|
| <i>Benzodiacepinas:</i> midazolam administrado por vía parenteral ^b | ↑ midazolam | aumentar el monitoreo para detectar reacciones adversas asociadas con la rifabutina, incluida la neutropenia. El uso concomitante de midazolam parenteral con REYATAZ puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. La coadministración debe efectuarse en un entorno que asegure un estrecho monitoreo clínico y un adecuado manejo médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Deberá considerarse una reducción de la dosis de midazolam, en especial si se administra más de una dosis única de midazolam. La coadministración de midazolam oral con REYATAZ está CONTRAINDICADA. |
| <i>Bloqueadores del canal de calcio:</i> diltiazem | ↑ diltiazem y desacetil-diltiazem | Es necesario tener precaución. Se debe considerar una reducción de la dosis de diltiazem del 50%, y se recomienda efectuar un monitoreo por ECG. La coadministración de REYATAZ/ritonavir con diltiazem no ha sido estudiada. |
| Por ejemplo, felodipina, nifedipina, nicardipina y verapamilo | ↑ bloqueador del canal de calcio | Es necesario tener precaución. Se debe considerar titular la dosis del bloqueador del canal de calcio. Se recomienda efectuar un monitoreo por electrocardiograma. |
| <i>Antagonistas de los receptores de endotelina:</i> bosentan | ↓ atazanavir ↑ bosentan | Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden reducirse cuando se administra bosentan con REYATAZ sin ritonavir. No se recomienda la coadministración de bosentan y REYATAZ sin ritonavir. Coadministración de bosentan en pacientes que reciben REYATAZ/ritonavir: Para los pacientes que han recibido REYATAZ/ritonavir durante al menos 10 días, comenzar el bosentan con una dosis de 62,5 mg una vez al día o día de por medio, en base a la tolerabilidad individual. Coadministración de REYATAZ/ritonavir en pacientes que reciben bosentan: Discontinuar el bosentan al menos 36 horas antes de comenzar REYATAZ/ritonavir. Al menos 10 días después de comenzar REYATAZ/ritonavir, reanudar el bosentan con una dosis de 62,5 mg |

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

 TERESA BATTAGLIA
 Apoderada


 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico



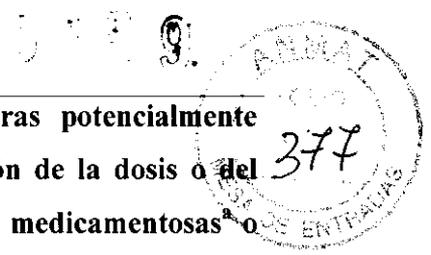


Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir,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

| <i>Clase de fármaco concomitante:</i> Fármacos específicos | Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante | Comentario clínico |
|---|--|---|
| <i>Inhibidores de HMG-CoA reductasa:</i> atorvastatina, rosuvastatina | ↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina | <p>una vez al día o día de por medio, en base a la tolerabilidad individual.</p> <p>Usar la menor dosis posible de atorvastatina o rosuvastatina con un cuidadoso monitoreo, o considerar otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como pravastatina o fluvastatina en combinación con REYATAZ (con o sin ritonavir). El riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis, puede incrementarse cuando se usan inhibidores de la proteasa del VIH, incluido REYATAZ, en combinación con estos fármacos.</p> |
| <i>Antagonistas del receptor H₂</i> | ↓ atazanavir | <p>Las concentraciones plasmáticas de atazanavir disminuyeron sustancialmente cuando se administró REYATAZ 400 mg una vez por día simultáneamente con famotidina 40 mg dos veces por día, lo que puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.</p> <p>En pacientes sin tratamiento previo:</p> <p>REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día con alimento debe administrarse simultáneamente y/o al menos 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H₂. Se puede usar una dosis de antagonista del receptor H₂ comparable con famotidina 20 mg una vez por día hasta una dosis comparable con famotidina 40 mg dos veces por día junto con REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg en pacientes no tratados previamente.</p> <p style="text-align: center;">O</p> <p>Para los pacientes que no toleran ritonavir, REYATAZ 400 mg una vez por día con alimento se debe administrar al menos 2 horas antes y al menos 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H₂. Ninguna dosis única del antagonista del receptor H₂ debe exceder una dosis equivalente a famotidina 20 mg, y la dosis diaria total no deberá exceder una dosis equivalente a famotidina 40 mg.</p> <p>En pacientes previamente tratados:</p> <p>Cuando se administra un antagonista del receptor H₂ a un paciente que recibe REYATAZ con ritonavir, la dosis del antagonista del receptor H₂ no debe exceder una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces por día, y las dosis de REYATAZ y ritonavir deben administrarse simultáneamente y/o al menos 10 horas después de la</p> |


 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 TERESA BATVAGLIA
 Apoderada


 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico



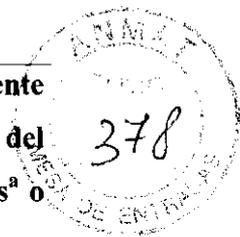


Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir,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

| <i>Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos</i> | <i>Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante</i> | <i>Comentario clínico</i> |
|--|--|--|
| | | <p>dosis del antagonista del receptor H₂.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con un antagonista del receptor H₂. ● REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con tenofovir y un antagonista del receptor H₂. |
| <i>Anticonceptivos hormonales:</i> etinil estradiol y norgestimato o noretindrona | <p>↓ etinil estradiol ↑ norgestimato^c</p> | <p>Usar con precaución si se considera la coadministración de REYATAZ o REYATAZ/ritonavir con anticonceptivos orales. Si se administra un anticonceptivo oral con REYATAZ más ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral contenga al menos 35 mcg de etinil estradiol. Si se administra REYATAZ sin ritonavir, el anticonceptivo oral no debe contener más de 30 mcg de etinil estradiol.</p> |
| | <p>↑ etinil estradiol ↑ noretindrona^d</p> | <p>Los potenciales riesgos en materia de seguridad incluyen sustanciales aumentos de la exposición a la progesterona. Se desconocen los efectos a largo plazo de los aumentos en la concentración del agente progestacional y podrían incrementar el riesgo de resistencia a la insulina, dislipidemia y acné.</p> <p>La coadministración de REYATAZ o REYATAZ/ritonavir con otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, parche anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo o anticonceptivos inyectables) o anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de noretindrona o norgestimato, o menos de 25 mcg de etinil estradiol, no ha sido estudiada; por lo tanto, se recomienda utilizar métodos alternativos de anticoncepción.</p> |
| <i>Inmunosupresores:</i> ciclosporina, sirolimus, tacrolimus | ↑ inmunosupresores | Se recomienda monitorear la concentración terapéutica de los agentes inmunosupresores cuando se los coadministra con REYATAZ. |
| <i>Beta-agonistas inhalados:</i> salmeterol | ↑ salmeterol | No se recomienda la coadministración de salmeterol con REYATAZ. El uso concomitante de salmeterol y REYATAZ puede causar un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos asociados con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones |

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

ADRIANA P. BUOLIARELLO CALVO
Farmacóloga
Directora Técnica



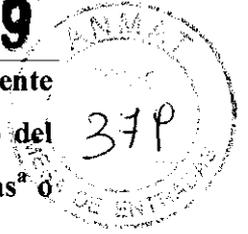


Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir,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

| <i>Clase de fármaco concomitante:</i> Fármacos específicos | Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante | Comentario clínico |
|---|---|--|
| <i>Esteroides inhalatorio/nasal:</i> fluticasona | REYATAZ ↑ fluticasona | y taquicardia sinusal. El uso concomitante de propionato de fluticasona y REYATAZ (sin ritonavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona. Usar con precaución. Considerar alternativas para el propionato de fluticasona, en particular en los casos de uso prolongado. |
| | REYATAZ/ritonavir ↑ fluticasona | El uso concomitante de propionato de fluticasona y REYATAZ/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona, lo que ocasiona concentraciones séricas significativamente reducidas de cortisol. Se han reportado efectos corticosteroides sistémicos, incluidos síndrome de Cushing y supresión adrenal, durante el uso posterior a la comercialización del producto en pacientes que recibían ritonavir y propionato de fluticasona administrado por inhalación o por vía intranasal. La coadministración de propionato de fluticasona y REYATAZ/ritonavir no se recomienda a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos colaterales corticosteroides sistémicos [véase <i>Advertencias y Precauciones (5.1)</i>]. |
| <i>Antibióticos macrólidos:</i> claritromicina | ↑ claritromicina ↓ 14-OH claritromicina ↑ atazanavir | Las mayores concentraciones de claritromicina pueden causar prolongaciones de QTc; por consiguiente, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina del 50% cuando se la coadministra con REYATAZ. Asimismo, las concentraciones del metabolito activo 14-OH claritromicina se ven significativamente reducidas; considerar una terapia alternativa para las indicaciones distintas de infecciones debidas al complejo <i>Mycobacterium avium</i> . La coadministración de REYATAZ/ritonavir con claritromicina no se ha estudiado. |
| <i>Opioides:</i> buprenorfina | ↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina | La coadministración de buprenorfina y REYATAZ con o sin ritonavir aumenta la concentración plasmática de buprenorfina y norbuprenorfina. La coadministración de REYATAZ más ritonavir con buprenorfina requiere el monitoreo clínico de la sedación y los efectos cognitivos. Podrá considerarse una reducción de la dosis de buprenorfina. No se prevé que la coadministración de buprenorfina y REYATAZ con ritonavir disminuya las concentraciones plasmáticas de |

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159

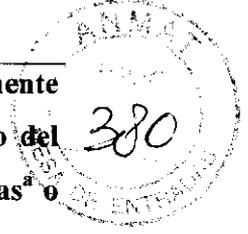


Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir,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

| <i>Clase de fármaco concomitante:</i> Fármacos específicos | Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante | Comentario clínico |
|--|---|---|
| <i>Inhibidores de PDE5:</i> sildenafil, tadalafilo, vardenafilo | ↑ sildenafil ↑ tadalafilo ↑ vardenafilo | <p>atazanavir. La coadministración de buprenorfina y REYATAZ sin ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No debe coadministrarse REYATAZ sin ritonavir junto con buprenorfina.</p> <p>La coadministración con REYATAZ no ha sido estudiada pero puede ocasionar un aumento en los eventos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, que incluyen hipotensión, síncope, trastornos visuales y priapismo.</p> <p>Uso de inhibidores de PDE5 para la hipertensión arterial pulmonar (HAP):</p> <p>El uso de REVATIO[®] (sildenafil) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HAP) está contraindicado con REYATAZ [ver <i>Contraindicaciones (4)</i>].</p> <p>Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para el uso de ADCIRCA[®] (tadalafilo) con REYATAZ:</p> <p>Coadministración de ADCIRCA[®] en pacientes que reciben REYATAZ (con o sin ritonavir):</p> <ul style="list-style-type: none"> Para los pacientes que han recibido REYATAZ (con o sin ritonavir) durante al menos una semana, comenzar ADCIRCA[®] con 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. <p>Coadministración de REYATAZ (con o sin ritonavir) en pacientes que reciben ADCIRCA[®]:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evitar el uso de ADCIRCA[®] cuando se comienza REYATAZ (con o sin ritonavir). Dejar de usar ADCIRCA[®] al menos 24 horas antes de comenzar REYATAZ (con o sin ritonavir). Al menos una semana después de comenzar REYATAZ (con o sin ritonavir), reanudar ADCIRCA[®] con 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. |

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

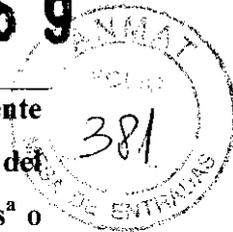


Tabla 13: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas^a o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir,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

| <i>Clase de fármaco concomitante:</i> Fármacos específicos | Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante | Comentario clínico |
|---|---|--|
| <i>Inhibidores de la bomba de protones:</i> omeprazol | ↓ atazanavir | <p>Uso de inhibidores de PDE5 para la disfunción eréctil:</p> <p>Usar VIAGRA[®] (sildenafil) con precaución en dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos.</p> <p>Usar CIALIS[®] (tadalafil) con precaución en dosis reducidas de 10 mg cada 72 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos.</p> <p>REYATAZ/ritonavir: Usar LEVITRA[®] (vardenafil) con precaución en dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 72 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos.</p> <p>REYATAZ: Usar LEVITRA[®] (vardenafil) con precaución en dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 24 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de atazanavir disminuyeron sustancialmente cuando se administró REYATAZ 400 mg o REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg una vez por día junto con omeprazol 40 mg una vez por día, lo cual puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.</p> <p>En pacientes sin tratamiento previo:</p> <p>La dosis del inhibidor de la bomba de protones no debe exceder el equivalente a una dosis de 20 mg de omeprazol y debe administrarse aproximadamente 12 horas antes de la dosis de REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg.</p> <p>En pacientes previamente tratados:</p> <p>No se deben usar inhibidores de la bomba de protones en pacientes previamente tratados que reciben REYATAZ.</p> |

^a Para conocer la magnitud de las interacciones, véase *Farmacología Clínica, Tablas 16 y 17 (12.3)*.

^b Véase *Contraindicaciones (4), Tabla 3*, para midazolam administrado por vía oral.

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

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

7.4 Drogas sin interacciones observadas o esperadas con REYATAZ

No se prevén interacciones clínicamente significativas entre atazanavir y sustratos de CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 o CYP2E1. No se prevén interacciones clínicamente significativas entre atazanavir administrado con ritonavir y sustratos de CYP2C8. Véase la información completa sobre prescripción para ritonavir a fin de obtener información sobre otras potenciales interacciones medicamentosas con ritonavir.

Sobre la base de los perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre REYATAZ y fluvastatina, pravastatina, dapsona, trimetoprima/sulfa-metoxazol, azitromicina o eritromicina. REYATAZ no interactúa con sustratos de CYP2D6 (por ejemplo, nortriptilina, desipramina, metoprolol). Asimismo, no se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente significativa cuando se coadministró REYATAZ con metadona, fluconazol, acetaminofeno o atenolol [véase *Farmacología Clínica, Tablas 16 y 17 (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo categoría B

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de atazanavir durante el embarazo. Se ha informado acerca de casos de síndrome de acidosis láctica e hiperlactatemia sintomática en mujeres embarazadas que recibían REYATAZ en combinación con análogos nucleósidos. En estudios de reproducción animal y desarrollo pre- y post-natal, no se encontró evidencia de efectos fetales adversos ni de teratogenicidad. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, REYATAZ sólo debe usarse durante el embarazo si resulta evidentemente necesario.

5159



Se ha informado acerca de casos de síndrome de acidosis láctica, en ocasiones fatal, e hiperlactatemia sintomática en pacientes (incluidas mujeres embarazadas) que recibieron REYATAZ en combinación con análogos nucleósidos. Los análogos nucleósidos están asociados con un mayor riesgo de sufrir síndrome de acidosis láctica. Además, se ha producido hiperbilirrubinemia con frecuencia durante el tratamiento con REYATAZ. Se desconoce si REYATAZ administrado durante el embarazo exacerba la hiperbilirrubinemia fisiológica o aumenta el riesgo de *kernicterus* en neonatos y lactantes. En el período pre-parto, se deberá considerar un monitoreo adicional y la administración de tratamiento alternativo.

En estudios de reproducción animal, no hubo evidencia de teratogenicidad en las crías de animales expuestos a niveles de atazanavir entre una vez (en conejos) y dos veces (en ratas) aquellos observados con la dosis clínica humana (400 mg una vez por día). En los estudios de desarrollo pre- y post-natal realizados en ratas, no hubo efectos adversos sobre las crías luego de una exposición materna a niveles de atazanavir equivalentes a aquellos alcanzados en humanos que tomaron 400 mg una vez por día. Se produjo pérdida de peso y supresión del aumento de peso en las crías nacidas de madres expuestas a dos veces la exposición humana con 400 mg por día; sin embargo, también se produjo toxicidad materna en este nivel de exposición.

8.3 Lactancia

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

37

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUCELLI
Farmacéutica
Director Técnico



8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido el régimen de dosificación óptimo de REYATAZ en pacientes pediátricos. REYATAZ no debe ser administrado a pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad debido al riesgo de *kernicterus*.

8.5 Uso geriátrico

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

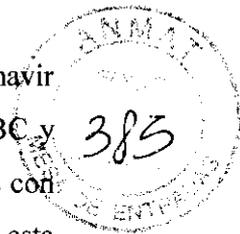
8.6 Edad/Género

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

8.7 Deterioro de la función renal

En individuos sanos, la eliminación renal del atazanavir inalterado fue de aproximadamente el 7% de la dosis administrada. REYATAZ ha sido estudiado en sujetos adultos con deterioro renal severo (n=20), incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, con dosis múltiples de 400 mg una vez por día. La C_{\max} media del atazanavir fue un 9% menor, el ABC fue un 19% mayor, y la C_{\min} fue un 96% mayor en sujetos con deterioro renal severo no sometidos a hemodiálisis (n=10) que en sujetos de edad, peso y género similar con una función renal normal. El atazanavir no resultó eliminado en grado apreciable durante la hemodiálisis. En una sesión de diálisis de 4

horas, se eliminó el 2,1% de la dosis administrada. Cuando se administró atazanavir antes o después de la hemodiálisis (n=10), las medias geométricas para C_{\max} , ABC y C_{\min} fueron entre aproximadamente un 25% y un 43% menores que en los sujetos con una función renal normal. Se desconoce el mecanismo que opera detrás de esta disminución. No debe administrarse REYATAZ a pacientes previamente tratados por VIH con enfermedad renal en estadio terminal sometidos a hemodiálisis [véase *Posología/Dosis y Administración (2.3)*].



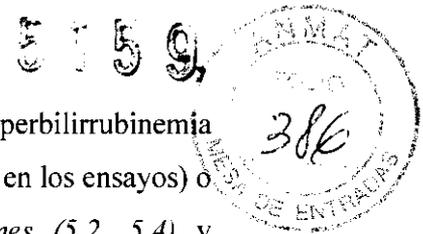
8.8 Deterioro de la función hepática

El atazanavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. El REYATAZ se ha estudiado en pacientes adultos con deterioro hepático de moderado a severo (14 individuos con Child-Pugh B y 2 con Child-Pugh C) luego de una dosis única de 400 mg. El $ABC_{(0-\infty)}$ promedio fue un 42% mayor en los individuos con deterioro de la función hepática que en los voluntarios sanos. El promedio de la vida media del atazanavir en individuos con deterioro de la función hepática fue de 12,1 horas en comparación con 6,4 horas en los voluntarios sanos. Cabe esperar mayores concentraciones de atazanavir en pacientes con un deterioro moderado o severo de la función hepática. No se ha estudiado la farmacocinética de REYATAZ en combinación con ritonavir en individuos con deterioro hepático. No debe administrarse REYATAZ a pacientes con deterioro hepático severo. No se recomienda usar REYATAZ/ritonavir en pacientes con deterioro hepático [véase *Posología/Dosis y Administración (2.4)* y *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

10 SOBREDOSIS

La experiencia acerca de sobredosis aguda de REYATAZ en humanos es limitada. Se ha administrado dosis únicas de hasta 1200 mg a voluntarios sanos sin que sufrieran efectos adversos sintomáticos. Una única sobredosis auto-administrada de 29,2 g de REYATAZ en un paciente infectado con VIH (73 veces la dosis recomendada de 400 mg) se asoció con bloqueo bifascicular asintomático y prolongación del intervalo PR. Estos eventos se resolvieron espontáneamente. A dosis altas que conducen a elevadas





exposiciones al fármaco, se puede observar ictericia debido a la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) (sin cambios asociados en la función hepática en los ensayos) o prolongación del intervalo PR [véase *Advertencias y Precauciones* (5.2, 5.4) y *Farmacología Clínica* (12.2)].

El tratamiento de la sobredosis con REYATAZ debe consistir en medidas generales de apoyo, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y ECG, y la observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, se debe proceder a la eliminación del atazanavir no absorbido por emesis o lavado gástrico. También se puede administrar carbón activado para ayudar a eliminar la droga no absorbida. No existe un antídoto específico para la sobredosis con REYATAZ. Debido a que el atazanavir es metabolizado extensamente por el hígado y su unión a las proteínas es muy alta, la diálisis no suele ser beneficiosa para eliminar significativamente este medicamento.

Válido para Argentina:

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

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

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

11 DESCRIPCIÓN

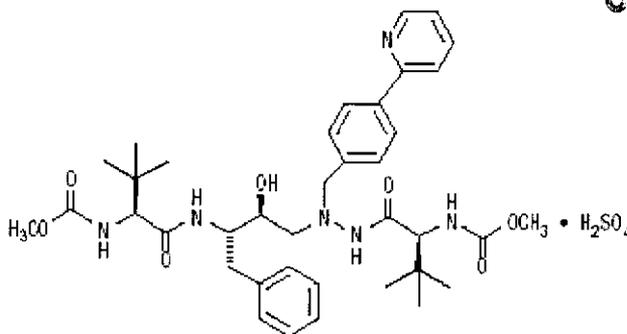
REYATAZ (atazanavir) es un inhibidor azapéptido de la proteasa del VIH-1.

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

222
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El atazanavir es una droga antiviral [véase *Farmacología Clínica* (12.4)].

12.2 Farmacodinamia

Efectos en el electrocardiograma

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

41

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



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

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

12.3 Farmacocinética

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

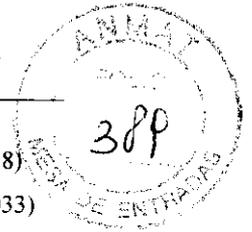
Tabla 14: Farmacocinética del atazanavir en estado estacionario en individuos sanos o pacientes infectados con VIH después de ingerir alimentos

| Parámetro | 400 mg una vez por día | | 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día | |
|-----------|------------------------|------------------------------|---|------------------------------|
| | Individuos sanos | Pacientes infectados con VIH | Individuos sanos | Pacientes infectados con VIH |
| | (n=14) | (n=13) | (n=28) | (n=10) |
| | | 42 | | |

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUOLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



| | | | | |
|------------------------|--------------|------------------------|-------------------------|---------------|
| C_{\max} (ng/mL) | | | | |
| Media geométrica (CV%) | 5199 (26) | 2298 (71) | 6129 (31) | 4422 (58) |
| Media (SD) | 5358 (1371) | 3152 (2231) | 6450 (2031) | 5233 (3033) |
| T_{\max} (h) | | | | |
| Media | 2,5 | 2,0 | 2,7 | 3,0 |
| ABC (ng•h/mL) | | | | |
| Media geométrica (CV%) | 28132 (28) | 14874 (91) | 57039 (37) | 46073 (66) |
| Media (SD) | 29303 (8263) | 22262 (20159) | 61435 (22911) | 53761 (35294) |
| T-medio (h) | | | | |
| Media (SD) | 7,9 (2,9) | 6,5 (2,6) | 18,1 (6,2) ^a | 8,6 (2,3) |
| C_{\min} (ng/mL) | | | | |
| Media geométrica (CV%) | 159 (88) | 120 (109) | 1227 (53) | 636 (97) |
| Media (SD) | 218 (191) | 273 (298) ^b | 1441 (757) | 862 (838) |

^a n=26.^b n=12.

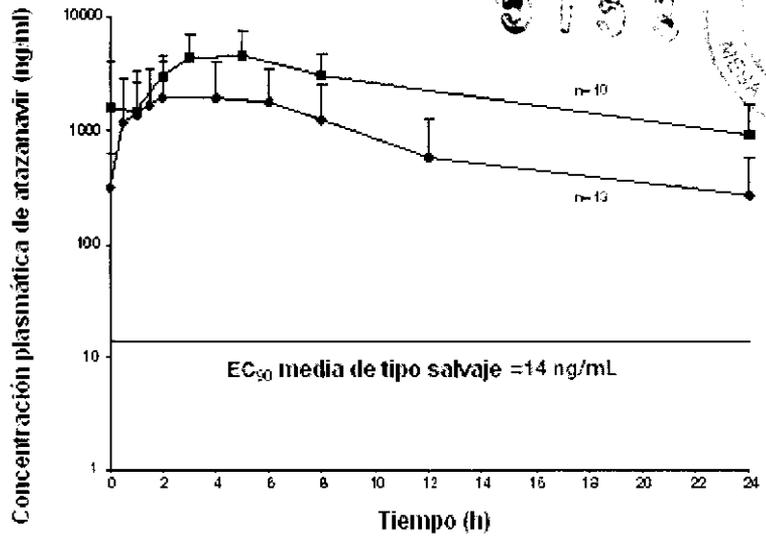
La Figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas medias de atazanavir en estado estacionario luego de la administración de REYATAZ 400 mg una vez por día (en forma de dos cápsulas de 200 mg) junto con una comida liviana y luego de la administración de REYATAZ 300 mg (en forma de dos cápsulas de 150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

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

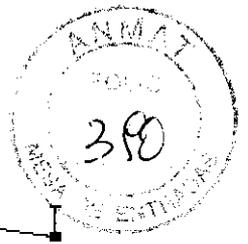
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

43

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUJARIELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



5153



Absorción

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

Efecto de los alimentos

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



La coadministración de una dosis única de 300 mg de REYATAZ y una dosis de 100 mg de ritonavir con una comida liviana (336 kcal, 5,1 g de grasas, 9,3 g de proteínas) dio como resultado un aumento del 33% en el ABC y un aumento del 40% en $C_{m\acute{a}x}$ y en la concentración de 24 horas de atazanavir con respecto a la administración en ayunas. La coadministración con una comida con alto contenido de grasas (951 kcal, 54,7 g de grasas, 35,9 g de proteínas) no afectó el ABC del atazanavir con respecto a la administración en ayunas y $C_{m\acute{a}x}$ estuvo dentro del 11% de los valores en estado de ayuno. La concentración de 24 horas luego de una comida con alto contenido de grasas aumentó en aproximadamente un 33% debido a la absorción retardada; el $T_{m\acute{a}x}$ medio aumentó de 2,0 a 5,0 horas. La coadministración de REYATAZ con ritonavir junto con una comida liviana o con alto contenido de grasas disminuyó el coeficiente de variación de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ en aproximadamente 25% en comparación con la administración en ayunas.

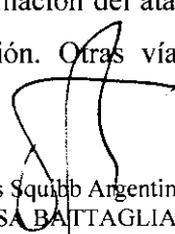
Distribución

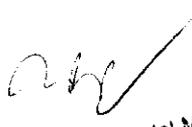
El atazanavir se une en un 86% a las proteínas séricas humanas, y la unión a las proteínas es independiente de la concentración. El atazanavir se une a la alfa-1 glicoproteína ácida (AAG) y a la albúmina en grado similar (89% y 86%, respectivamente). En un estudio con dosis múltiples efectuado en pacientes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

Metabolismo

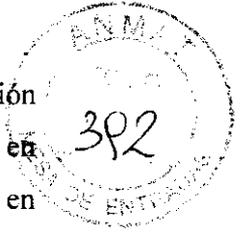
El atazanavir es extensamente metabolizado en el ser humano. Las principales vías de biotransformación del atazanavir en el ser humano consistieron en monooxigenación y dióxigenación. Otras vías de biotransformación menores para el atazanavir o sus

45


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



metabolitos consistieron en glucuronidación, N-dealquilación, hidrólisis y oxigenación con deshidrogenación. Se han caracterizado dos metabolitos menores del atazanavir en plasma. Ninguno de ellos demostró actividad antiviral *in vitro*. Los estudios *in vitro* en los que se usaron microsomas hepáticos humanos sugirieron que el atazanavir es metabolizado por CYP3A.

Eliminación

Luego de una dosis única de 400 mg de ^{14}C -atazanavir, el 79% y el 13% de la radioactividad total se recuperó en la materia fecal y la orina, respectivamente. La droga inalterada representó aproximadamente el 20% y el 7% de la dosis administrada en la materia fecal y la orina, respectivamente. El promedio de la vida media de eliminación del atazanavir en voluntarios sanos (n=214) y en pacientes adultos infectados con VIH (n=13) fue de aproximadamente 7 horas en estado estacionario luego de una dosis diaria de 400 mg junto con una comida liviana.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

La farmacocinética del atazanavir en pacientes pediátricos se encuentra en etapa de investigación. En la actualidad, no se dispone de datos suficientes como para recomendar una dosis.

Datos sobre interacción medicamentosa

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



Se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas con REYATAZ y otros fármacos que probablemente se administren en forma concomitante y algunos fármacos que comúnmente se utilizan como sondas para determinar las interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la coadministración de REYATAZ en ABC, C_{\max} y C_{\min} se sintetizan en las Tablas 16 y 17. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, véase *Interacciones Medicamentosas* (7).

Tabla 16: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados^a

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (Intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00 | | |
|--|---|---|---|----------------------|----------------------|
| | | | C_{\max} | ABC | C_{\min} |
| atenolol | 50 mg por día, d 7-11 (n=19) y d 19-23 | 400 mg por día, d 1-11 (n=19) | 1,00 (0,89, 1,12) | 0,93 (0,85, 1,01) | 0,74 (0,65, 0,86) |
| claritromicina | 500 mg dos veces por día, d 7-10 (n=29) y d 18-21 | 400 mg por día, d 1-10 (n=29) | 1,06 (0,93, 1,20) | 1,28 (1,16, 1,43) | 1,91 (1,66, 2,21) |
| didanosina (ddI) (comprimidos con búfer) más estavudina (d4T) ^b | ddI: 200 mg x 1 dosis d4T: 40 mg x 1 dosis (n=31) | 400 mg x 1 dosis simultáneamente con ddI y d4T (n=31) | 0,11 (0,06, 0,18) | 0,13 (0,08, 0,21) | 0,16 (0,10, 0,27) |
| | ddI: 200 mg x 1 dosis d4T: 40 mg x 1 dosis (n=32) | 400 mg x 1 dosis 1 h después de ddI + d4T (n=32) | 1,12 (0,67, 1,18) | 1,03 (0,64, 1,67) | 1,03 (0,61, 1,73) |
| ddI (cápsulas con recubrimiento entérico [RE]) ^c | 400 mg d 8 (con alimento) (n=34) | 400 mg por día, d 2-8 (n=34) | 1,03 (0,93, 1,14) | 0,99 (0,91, 1,08) | 0,98 (0,89, 1,08) |
| | 400 mg d 19 (con alimento) (n=31) | 300 mg/ritonavir 100 mg por día, d 9-19 (n=31) | 1,04 (1,01, 1,07) | 1,00 (0,96, 1,03) | 0,87 (0,82, 0,92) |
| diltiazem | 180 mg por día, d 7-11 (n=30) y d 19-23 | 400 mg por día, d 1-11 (n=30) | 1,04 (0,96, 1,11) | 1,00 (0,95, 1,05) | 0,98 (0,90, 1,07) |



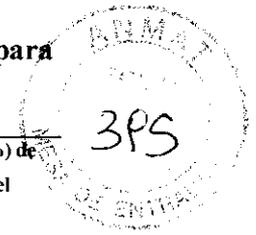
Tabla 16: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados^a

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00 | | |
|------------------------|---|--|---|----------------------|----------------------|
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| efavirenz | 600 mg por día, d 7-20 (n=27) | 400 mg por día, d 1-20 (n=27) | 0,41 (0,33, 0,51) | 0,26 (0,22, 0,32) | 0,07 (0,05, 0,10) |
| | 600 mg por día, d 7-20 (n=13) | 400 mg por día, d 1-6 (n=23), luego 300 mg/ritonavir 100 mg por día, 2 h antes de efavirenz, d 7-20 (n=13) | 1,14 (0,83, 1,58) | 1,39 (1,02, 1,88) | 1,48 (1,24, 1,76) |
| | 600 mg por día, d 11-24 (pm) (n=14) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (pm) (n=22), luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-24 (pm), (simultáneo con efavirenz) (n=14) | 1,17 (1,08, 1,27) | 1,00 (0,91, 1,10) | 0,58 (0,49, 0,69) |
| famotidina | 40 mg dos veces por día, d 7- 12 (n=15) | 400 mg por día, d 1-6 (n=45), d 7-12 (administración simultánea) (n=15) | 0,53 (0,34, 0,82) | 0,59 (0,40, 0,87) | 0,58 (0,37, 0,89) |
| | 40 mg dos veces por día, d 7- 12 (n=14) | 400 mg por día (pm), d 1-6 (n=14), d 7-12 (10 h después, 2 h antes de la famotidina) (n=14) | 1,08 (0,82, 1,41) | 0,95 (0,74, 1,21) | 0,79 (0,60, 1,04) |
| | 40 mg dos veces por día, d 11-20 (n=14) ^d | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (n=46), d 11-20 ^d (administración simultánea) (n=14) | 0,86 (0,79, 0,94) | 0,82 (0,75, 0,89) | 0,72 (0,64, 0,81) |
| | 20 mg dos veces por día, d 11-17 (n=18) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día/tenofovir 300 mg por día, d 1-10 (am) (n=39), d 11-17 (am) (administración simultánea con famotidina am) (n=18) ^{e, f} | 0,91 (0,84, 0,99) | 0,90 (0,82, 0,98) | 0,81 (0,69, 0,94) |

Handwritten signature/initials

Tabla 16: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados^a

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00 | | |
|----------------------------|---|---|---|----------------------|----------------------|
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| | 40 mg por día (pm), d 18-24 (n=20) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día/tenofovir 300 mg por día, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (12 h después de famotidina pm) (n=20) ^f | 0,89 (0,81, 0,97) | 0,88 (0,80, 0,96) | 0,77 (0,63, 0,93) |
| | 40 mg dos veces por día, d 18-24 (n=18) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día/tenofovir 300 mg por día, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (10 h después de famotidina pm y 2 h antes de famotidina am) (n=18) ^f | 0,74 (0,66, 0,84) | 0,79 (0,70, 0,88) | 0,72 (0,63, 0,83) |
| | 40 mg dos veces por día, d 11-20 (n=15) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (am) (n=46), luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-20 (am) (n=15) | 1,02 (0,87, 1,18) | 1,03 (0,86, 1,22) | 0,86 (0,68, 1,08) |
| fluconazol | 200 mg por día, d 11-20 (n=29) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (n=19), d 11-20 (n=29) | 1,03 (0,95, 1,11) | 1,04 (0,95, 1,13) | 0,98 (0,85, 1,13) |
| ketoconazol | 200 mg por día, d 7-13 (n=14) | 400 mg por día, d 1-13 (n=14) | 0,99 (0,77, 1,28) | 1,10 (0,89, 1,37) | 1,03 (0,53, 2,01) |
| nevirapina ^{e, h} | 200 mg dos veces por día, d 1-23 (n=23) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 4-13, luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 14-23 (n=23) ⁱ | 0,72 (0,60, 0,86) | 0,58 (0,48, 0,71) | 0,28 (0,20, 0,40) |
| omeprazol | 40 mg por día, d 7-12 (n=16) ^j | 400 mg por día, d 1-6 (n=48), d 7-12 (n=16) | 0,04 (0,04, 0,05) | 0,06 (0,05, 0,07) | 0,05 (0,03, 0,07) |
| | 40 mg por día, d 11-20 (n=15) ^j | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-20 (n=15) | 0,28 (0,24, 0,32) | 0,24 (0,21, 0,27) | 0,22 (0,19, 0,26) |



5159

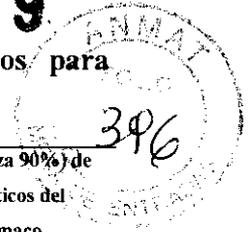


Tabla 16: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados^a

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00 | | |
|------------------------|---|--|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| | 20 mg por día, d 17-23 (am) (n=13) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 7-16 (pm) (n=27), d 17-23 (pm) (n=13) ^{k, l} | 0,61 (0,46, 0,81) | 0,58 (0,44, 0,75) | 0,54 (0,41, 0,71) |
| | 20 mg por día, d 17-23 (am) (n=14) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 7-16 (am) (n=27), luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 17-23 (am) (n=14) ^{m, n} | 0,69 (0,58, 0,83) | 0,70 (0,57, 0,86) | 0,69 (0,54, 0,88) |
| rifabutina | 150 mg por día, d 15-28 (n=7) | 400 mg por día, d 1-28 (n=7) | 1,34 (1,14, 1,59) | 1,15 (0,98, 1,34) | 1,13 (0,68, 1,87) |
| rifampicina | 600 mg por día, d 17-26 (n=16) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 7-16 (n=48), d 17-26 (n=16) | 0,47 (0,41, 0,53) | 0,28 (0,25, 0,32) | 0,02 (0,02, 0,03) |
| ritonavir ^p | 100 mg por día, d 11-20 (n=28) | 300 mg por día, d 1-20 (n=28) | 1,86 (1,69, 2,05) | 3,38 (3,13, 3,63) | 11,89 (10,23, 13,82) |
| tenofovir ^p | 300 mg por día, d 9-16 (n=34) | 400 mg por día, d 2-16 (n=34) | 0,79 (0,73, 0,86) | 0,75 (0,70, 0,81) | 0,60 (0,52, 0,68) |
| | 300 mg por día, d 15-42 (n=10) | 300 mg/ritonavir 100 mg por día, d 1-42 (n=10) | 0,72 ^q (0,50, 1,05) | 0,75 ^q (0,58, 0,97) | 0,77 ^q (0,54, 1,10) |

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

^b Todos los fármacos fueron suministrados en ayunas.

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

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

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

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

^g El estudio se realizó en individuos infectados con VIH.

50

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA IBA TAGLIA
A poderada

ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Tabla 16: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados^a

397

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00 | | |
|---|---|-----------------------------|---|-----|------------------|
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| <p>^b En comparación con los datos históricos de atazanavir 400 mg sin nevirapina (n=13), la relación de medias geométricas (intervalos de confianza del 90%) para C_{max}, ABC y C_{min} fueron de 1,42 (0,98, 2,05), 1,64 (1,11, 2,42) y 1,25 (0,66, 2,36), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 300/100 mg; y 2,02 (1,42, 2,87), 2,28 (1,54, 3,38) y 1,80 (0,94, 3,45), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 400/100 mg.</p> <p>ⁱ Diseño de grupos paralelos; n=23 para atazanavir/ritonavir más nevirapina, n=22 para atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg sin nevirapina. Los pacientes fueron tratados con nevirapina antes del ingreso en el estudio.</p> <p>^j Omeprazol 40 mg se administró con el estómago vacío 2 horas antes de REYATAZ.</p> <p>^k Omeprazol 20 mg se administró 30 minutos antes de una comida liviana por la mañana y REYATAZ 300 mg más ritonavir 100 mg por la noche luego de una comida liviana, con una separación de 12 horas respecto del omeprazol.</p> <p>^l REYATAZ 300 mg más ritonavir 100 mg una vez por día separado por 12 horas del omeprazol 20 mg diario dio como resultado aumentos en el ABC media geométrica de atazanavir (10%) y en C_{min} (2,4 veces), con una disminución de C_{max} (29%) respecto de REYATAZ 400 mg una vez por día en ausencia de omeprazol (días del estudio 1-6).</p> <p>^m Omeprazol 20 mg se administró 30 minutos antes de una comida liviana por la mañana y REYATAZ 400 mg más ritonavir 100 mg una vez por día después de una comida liviana, 1 hora después del omeprazol. Los efectos sobre las concentraciones de atazanavir fueron similares cuando REYATAZ 400 mg más ritonavir 100 mg se separó de omeprazol 20 mg por un lapso de 12 horas.</p> <p>ⁿ REYATAZ 400 mg más ritonavir 100 mg una vez por día administrado con omeprazol 20 mg una vez por día dio como resultado aumentos en el ABC media geométrica de atazanavir (32%) y en C_{min} (3,3 veces), con una disminución de C_{max} (26%) respecto de REYATAZ 400 mg una vez por día en ausencia de omeprazol (días del estudio 1-6).</p> <p>^o En comparación con los datos históricos sobre atazanavir 400 mg por día, la administración de atazanavir/ritonavir 300/100 mg por día aumentó los valores promedios geométricos de C_{max}, ABC y C_{min} de atazanavir en 18%, 103% y 671%, respectivamente.</p> <p>^p Nótese que se observaron resultados similares en estudios en donde la administración de tenofovir y REYATAZ se espació 12 horas.</p> <p>^q Relación entre atazanavir más ritonavir más tenofovir y atazanavir más ritonavir. Atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg da como resultado una mayor exposición a atazanavir que atazanavir 400 mg (véase nota^o). Los valores promedios geométricos de los parámetros farmacocinéticos de atazanavir cuando se lo coadministró con ritonavir y tenofovir fueron: C_{max} = 3190 ng/mL, ABC = 34459 ng·h/mL y C_{min} = 491 ng/mL. El estudio se llevó a cabo en individuos infectados con VIH.</p> | | | | | |

Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ^a

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00 | | |
|------------------------|---|-----------------------------|--|-----|------------------|
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| | | | | | |

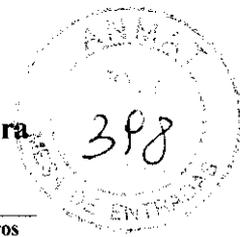
51

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Handwritten signature/initials.

Handwritten signature: *ADRIANA P. PUCCHIAIELLO*
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUCCHIAIELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159
Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ^a



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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
 Apoderada

2AC
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUGLIARELLLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico



Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ^a

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00 | | |
|--|---|--|---|--|--|
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| etinil estradiol y noretindrona ^d | Ortho-Novum ^x 7/7/7 por día, d 1-29 (n=19) | 400 mg por día, d 16-29 (n=19) | etinil estradiol: 1,15 (0,99, 1,32) noretindrona: 1,67 (1,42, 1,96) | etinil estradiol: 1,48 (1,31, 1,68) noretindrona: 2,10 (1,68, 2,62) | etinil estradiol: 1,91 (1,57, 2,33) noretindrona: 3,62 (2,57, 5,09) |
| etinil estradiol y norgestimato ^e | Ortho Tri-Cyclen ^x por día, d 1-28 (n=18), luego Ortho Tri-Cyclen ^x LO por día, d 29-42 ^f (n=14) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 29-42 (n=14) | etinil estradiol: 0,84 (0,74, 0,95) 17-desacetil norgestimato: ^g 1,68 (1,51, 1,88) | etinil estradiol: 0,81 (0,75, 0,87) 17-desacetil norgestimato: ^g 1,85 (1,67, 2,05) | etinil estradiol: 0,63 (0,55, 0,71) 17-desacetil norgestimato: ^g 2,02 (1,77, 2,31) |
| fluconazol | 200 mg por día, d 1-10 (n=11) y 200 mg por día, d 11-20 (n=29) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-20 (n=29) | 1,05 (0,99, 1,10) | 1,08 (1,02, 1,15) | 1,07 (1,00, 1,15) |
| metadona | dosis de mantenimiento estable, d 1-15 (n=16) | 400 mg por día, d 2-15 (n=16) | (R)-metadona ^h 0,91 (0,84, 1,0) total: 0,85 (0,78, 0,93) | (R)-metadona ^h 1,03 (0,95, 1,10) total: 0,94 (0,87, 1,02) | (R)-metadona ^h 1,11 (1,02, 1,20) total: 1,02 (0,93, 1,12) |
| nevirapina ^{i,j} | 200 mg dos veces por día, d 1-23 (n=23) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 4-13, luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 14-23 (n=23) | 1,17 (1,09, 1,25) 1,21 (1,11, 1,32) | 1,25 (1,17, 1,34) 1,26 (1,17, 1,36) | 1,32 (1,22, 1,43) 1,35 (1,25, 1,47) |
| omeprazol ^k | 40 mg dosis única, d 7 y d 20 (n=16) | 400 mg por día, d 1-12 (n=16) | 1,24 (1,04, 1,47) | 1,45 (1,20, 1,76) | ND |

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ^a

400

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; | | |
|--|---|---|--|--|---|
| | | | Sin efecto = 1,00 | | |
| | | | C _{máx} | ABC | C _{mín} |
| rifabutina | 300 mg por día, d 1-10, luego 150 mg por día, d 11-20 (n=3) | 600 mg por día ¹ , d 11-20 (n=3) | 1,18 (0,94, 1,48) | 2,10 (1,57, 2,79) | 3,43 (1,98, 5,96) |
| | | | 25-O-desacetil-rifabutina: 8,20 (5,90, 11,40) | 25-O-desacetil-rifabutina: 22,01 (15,97, 30,34) | 25-O-desacetil-rifabutina: 75,6 (30,1, 190,0) |
| | 150 mg dos veces por semana, d 1-15 (n=7) | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-17 (n=7) | 2,49 ^m (2,03, 3,06) | 1,48 ^m (1,19, 1,84) | 1,40 ^m (1,05, 1,87) |
| | | | 25-O-desacetil-rifabutina: 7,77 (6,13, 9,83) | 25-O-desacetil-rifabutina: 10,90 (8,14, 14,61) | 25-O-desacetil-rifabutina: 11,45 (8,15, 16,10) |
| rosiglitazona ⁿ | 4 mg dosis única, d 1, 7, 17 (n=14) | 400 mg por día, d 2-7, luego 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 8-17 (n=14) | 1,08 (1,03, 1,13) | 1,35 (1,26, 1,44) | ND |
| | | | 0,97 (0,91, 1,04) | 0,83 (0,77, 0,89) | ND |
| saquinavir ⁿ (cápsulas de gelatina blanda) | 1200 mg por día, d 1-13 (n=7) | 400 mg por día, d 7-13 (n=7) | 4,39 (3,24, 5,95) | 5,49 (4,04, 7,47) | 6,86 (5,29, 8,91) |
| tenofovir ^p | 300 mg por día, d 9-16 (n=33) y d 24-30 (n=33) | 400 mg por día, d 2-16 (n=33) | 1,14 (1,08, 1,20) | 1,24 (1,21, 1,28) | 1,22 (1,15, 1,30) |
| | 300 mg por día, d 1-7 (pm) (n=14), d 25-34 (pm) (n=12) ⁱ | 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 25-34 (am) (n=12) ^g | 1,34 (1,20, 1,51) | 1,37 (1,30, 1,45) | 1,29 (1,21, 1,36) |

5159

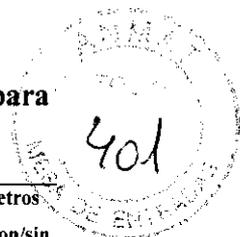


Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ^a

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00 | | |
|------------------------|---|-----------------------------|---|--|-------------------------------|
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| | | | lamivudina + zidovudina | 150 mg lamivudina + 300 mg zidovudina dos veces por día, d 1-12 (n=19) | 400 mg por día, d 7-12 (n=19) |

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159
ANMAT
402

Tabla 17: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ^a

| Fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado | Dosis/Cronograma de REYATAZ | Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; | | |
|---|---|-----------------------------|--|-----|------------------|
| | | | Sin efecto = 1,00 | | |
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| ^a A menos que se indique lo contrario, datos proporcionados en condiciones de alimentación. ^b Todos los fármacos fueron suministrados en ayunas. ^c 400 mg ddi RE y REYATAZ se administraron juntos con alimento los días 8 y 19. ^d Tras la normalización adicional de la dosis de etinil estradiol 25 mcg con atazanavir respecto de etinil estradiol 35 mcg sin atazanavir, la relación de la media geométrica (intervalos de confianza del 90%) para C _{max} , ABC y C _{min} fueron de 0,82 (0,73, 0,92), 1,06 (0,95, 1,17) y 1,35 (1,11, 1,63), respectivamente. ^e Tras la normalización adicional de la dosis de etinil estradiol 35 mcg con atazanavir/ritonavir respecto de etinil estradiol 25 mcg sin atazanavir/ritonavir, la relación de la media geométrica (intervalos de confianza del 90%) para C _{max} , ABC y C _{min} fueron de 1,17 (1,03, 1,34), 1,13 (1,05, 1,22) y 0,88 (0,77, 1,00), respectivamente. ^f Todos los individuos pasaron por un periodo de introducción de la medicación de 28 días; un ciclo completo de Ortho Tri-Cyclen [®] . Ortho Tri-Cyclen [®] contiene 35 mcg de etinil estradiol. Ortho Tri-Cyclen [®] LO contiene 25 mcg de etinil estradiol. Los resultados se normalizaron en función de la dosis a una dosis de etinil estradiol de 35 mcg. ^g 17-desacetil norgestimato es el componente activo del norgestimato. ^h (R)-metadona es el isómero activo de metadona. ⁱ El estudio se llevó a cabo en individuos infectados con VIH. ^j Los individuos fueron tratados con nevirapina antes de su ingreso en el estudio. ^k El omeprazol se usó como sonda metabólica para CYP2C19. Se administró 2 horas después de REYATAZ el día 7; y se administró solo 2 horas después de una comida liviana el día 20. ^l No la dosis terapéutica recomendada de atazanavir. ^m En comparación con 150 mg de rifabutina por día sola d1-10 (n=14). Total de rifabutina + 25-O-desacetil-rifabutina: ABC 2,19 (1,78, 2,69). ⁿ La rosiglitazona se usó como sustrato de sonda para CYP2C8. ^o La combinación de atazanavir y saquinavir 1200 mg por día produjo exposiciones diarias a saquinavir similares a los valores producidos por la dosificación terapéutica estándar de saquinavir a 1200 mg dos veces por día. Sin embargo, la C _{max} es aproximadamente un 79% mayor que aquella para la dosificación estándar de saquinavir (cápsulas de gelatina blanda) solo a 1200 mg dos veces por día. ^p Nótese que se observaron resultados similares en un estudio en donde la administración de tenofovir y REYATAZ se espació 12 horas. ^q La administración de tenofovir y REYATAZ se espació 12 horas. ND = No disponible. | | | | | |

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

El atazanavir es un inhibidor azapéptido de la proteasa (PI) del VIH-1. El compuesto inhibe selectivamente el procesamiento específico del virus de las poliproteínas virales

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

[Handwritten Signature]
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

[Handwritten Signature]

5159



Gag y Gag-Pol en las células infectadas con VIH-1, con lo que evita la formación de viriones maduros.

Actividad antiviral en cultivos celulares

El atazanavir exhibe actividad anti-VIH-1 con una concentración efectiva media al 50% (CE_{50}) en ausencia de suero humano de entre 2 y 5 nM contra varias cepas de laboratorio y clínicas del VIH-1 cultivadas en células mononucleares de la sangre periférica, macrófagos, células CEM-SS y células MT-2. El atazanavir posee actividad contra las cepas virales subtipos A, B, C, D, AE, AG, F, G y J del Grupo M del VIH-1 en cultivos celulares. El atazanavir presenta una actividad variable contra las cepas del VIH-2 (entre 1,9 y 32 nM), con valores de CE_{50} por sobre los valores de CE_{50} de las cepas de casos de fracaso. Los estudios de la actividad antiviral con una combinación de dos fármacos con atazanavir no demostraron antagonismo en cultivos celulares con NNRTI (delavirdina, efavirenz y nevirapina), PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), NRTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina), el inhibidor de fusión del VIH-1 enfuvirtida y dos compuestos usados en el tratamiento de la hepatitis viral, adefovir y ribavirina, sin un aumento de la citotoxicidad.

Resistencia

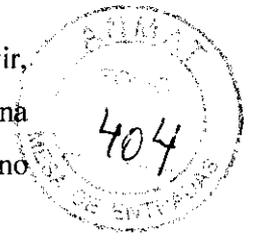
En cultivos celulares: Se seleccionaron aislados del VIH-1 con una menor susceptibilidad al atazanavir en cultivos celulares y se obtuvieron de pacientes tratados con atazanavir o atazanavir/ritonavir. A los 5 meses se seleccionaron en cultivos celulares aislados de VIH-1 con una susceptibilidad entre 93 y 183 veces menor al atazanavir de tres aislados virales diferentes. Las sustituciones en estos virus VIH-1 que contribuyeron a la resistencia al atazanavir incluyen I50L, N88S, I84V, A71V y M46I. También se observaron cambios en los sitios de escisión de la proteasa luego de la selección del fármaco. Los virus recombinantes que contenían la sustitución I50L sin otras sustituciones de PI mayores tuvieron un crecimiento retardado y mostraron una

57

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

24/6
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA F. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico





mayor susceptibilidad en cultivo celular a otros PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir). Las sustituciones I50L e I50V produjeron una resistencia selectiva a atazanavir y amprenavir, respectivamente, y aparentemente no ofrecieron resistencia cruzada.

Estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo: Comparación de REYATAZ reforzado con ritonavir y REYATAZ solo: El estudio AI424-089 comparó REYATAZ 300 mg una vez por día con ritonavir 100 mg versus REYATAZ 400 mg una vez por día cuando se administra con lamivudina y estavudina de liberación prolongada a pacientes infectados con el VIH que no fueron tratados previamente. En la Tabla 18 se muestra una síntesis del número de fracasos virológicos y aislados de fracasos virológicos con resistencia al atazanavir en cada rama de tratamiento.

Tabla 18: Síntesis de fracasos virológicos^a a la Semana 96 en el Estudio AI424-089: Comparación de REYATAZ mejorado con ritonavir vs. REYATAZ solo: Pacientes randomizados

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

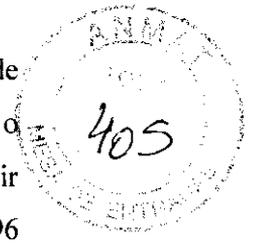
^a El fracaso virológico incluye pacientes que nunca mostraron supresión hasta la Semana 96 y durante el estudio a la Semana 96, tuvieron rebote virológico o discontinuaron el tratamiento debido a una respuesta insuficiente de la carga viral.

^b Porcentaje de aislados de fracaso virológico con datos de genotipo y fenotipo.

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

Estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo que recibieron REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg: En el estudio de fase III AI424-138, se realizó un análisis

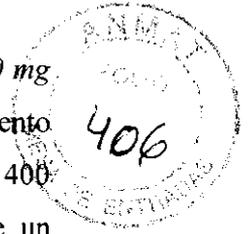
5159



genotípico y fenotípico según fármaco recibido (*según tratados*) en muestras de pacientes que experimentaron fracaso virológico (ARN del VIH-1 ≥ 400 copias/mL) o discontinuaron el tratamiento antes de lograr la supresión con atazanavir/ritonavir (ATV/RTV) (n=39; 9%) y lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) (n=39; 9%) durante 96 semanas de tratamiento. En la rama de ATV/RTV, uno de los aislados de fracaso virológico tuvo una disminución de 56 veces en la susceptibilidad al atazanavir que surgió durante la terapia con el desarrollo de las sustituciones asociadas con resistencia a PI, L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I/V y L90M. La sustitución M184V asociada con resistencia a los NRTI también surgió durante el tratamiento en este aislado que confiere resistencia a la emtricitabina. Dos aislados de fracaso virológico en la rama de ATV/RTV presentaron resistencia fenotípica al ATV y sustituciones asociadas a un PI mayores definidas según la IAS en condición basal. La sustitución I50L surgió durante el estudio en uno de estos aislados de fracaso y estuvo asociada con una disminución 17 veces mayor de la susceptibilidad al ATV respecto de la condición basal; el otro aislado de fracaso con resistencia al ATV y sustituciones de PI (M46M/I e I84I/V) en condición basal presentó sustituciones adicionales de PI mayores definidas según la IAS (V32I, M46I e I84V) que surgieron durante el tratamiento con ATV asociadas con una disminución 3 veces mayor de la susceptibilidad al ATV respecto de la condición basal. Cinco de los aislados de fracaso del tratamiento en la rama de ATV/RTV desarrollaron resistencia fenotípica a emtricitabina con surgimiento de las sustituciones M184I (n=1) o M184V (n=4) durante la terapia, y ninguno desarrolló resistencia fenotípica a tenofovir disoproxil. En la rama de LPV/RTV, uno de los aislados de pacientes con fracaso virológico tuvo una disminución de 69 veces en la susceptibilidad a lopinavir que surgió durante la terapia con el desarrollo de las sustituciones de PI L10V, V11I, I54V, G73S, y V82A, además de las sustituciones de PI basales L10L/I, V32I, I54I/V, A71I, G73G/S, V82V/A, L89V, y L90M. Seis aislados de fracaso virológico en la rama de LPV/RTV desarrollaron la sustitución M184V y resistencia fenotípica a la emtricitabina, y dos desarrollaron resistencia fenotípica a tenofovir disoproxil.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 TERESA BATTAGLIA
 Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUCILIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico



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

Estudios clínicos de pacientes previamente tratados: En estudios de pacientes previamente tratados con atazanavir o atazanavir/ritonavir, la mayoría de los aislados resistentes a atazanavir de los que experimentaron fracaso virológico desarrollaron sustituciones que se asociaron con resistencia a múltiples PI y mostraron una menor susceptibilidad a múltiples PI. Las sustituciones de proteasa más comunes que se desarrollaron en los aislados virales de los pacientes que fracasaron en el tratamiento con atazanavir 300 mg una vez por día y ritonavir 100 mg una vez por día (junto con tenofovir y un NRTI) incluyeron V32I, L33F/V/I, E35D/G, M46I/L, I50L, F53L/V, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V y L89V/Q/M/T. Otras sustituciones que se desarrollaron durante el tratamiento con atazanavir/ritonavir, que incluyeron E34K/A/Q, G48V, I84V, N88S/D/T y L90M, se produjeron en menos del 10% de los aislados de los pacientes. En general, si había múltiples sustituciones resistentes a PI en el virus del VIH-1 del paciente en condición basal, se desarrolló resistencia a atazanavir a través de sustituciones asociadas con resistencia a otros PI y ésta pudo incluir el desarrollo de la sustitución I50L. Se ha detectado la sustitución I50L en pacientes previamente tratados que experimentaron fracaso virológico luego del tratamiento a

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

largo plazo. También surgieron cambios en el sitio de escisión de la proteasa en el tratamiento con atazanavir, pero su presencia no se correlacionó con el nivel de resistencia a atazanavir.



Resistencia cruzada

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

Análisis genotípicos y fenotípicos basales y análisis del resultado virológico

El análisis genotípico y/o fenotípico del virus en condición basal puede ayudar a determinar la susceptibilidad al atazanavir antes de iniciar la terapia con atazanavir/ritonavir. En la Tabla 19 se muestra una asociación entre la respuesta virológica a las 48 semanas y la cantidad y el tipo de sustituciones primarias asociadas con resistencia a PI detectadas en aislados de VIH-1 basales obtenidos de pacientes con experiencia en antirretrovirales que recibieron atazanavir/ritonavir una vez por día o lopinavir/ritonavir dos veces por día en el Estudio A1424-045.

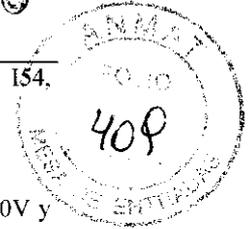
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

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

Tabla 19: Respuesta del ARN del VIH por cantidad y tipo de sustitución de PI basal, pacientes con experiencia en antirretrovirales del Estudio AI424-045, análisis realizado según fármaco recibido (según tratados)

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



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

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

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

Los índices de respuesta de los pacientes previamente tratados con antirretrovirales en el Estudio AI424-045 fueron analizados por fenotipo basal (cambio en la susceptibilidad en cultivo celular respecto de la referencia, Tabla 20). Los análisis se basan en una población selecta de pacientes, en donde el 62% de los pacientes recibió un régimen basado en NNRTI antes del ingreso en el estudio en comparación con el 35% que recibió un régimen basado en PI. Se necesitan más datos para determinar puntos de inflexión clínicamente relevantes para REYATAZ.

Tabla 20: Fenotipo basal por resultado, pacientes previamente tratados con antirretrovirales en el Estudio AI424-045, análisis realizado según fármaco recibido (según tratados)

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

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

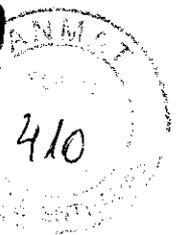
^b Los resultados deben interpretarse con precaución porque los subgrupos eran pequeños.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas con atazanavir. Con la dosis alta administrada a ratones hembras, la incidencia de adenomas

5159



hepatocelulares benignos aumentó a exposiciones sistémicas que fueron 7,2 veces mayores que aquellas en humanos a la dosis clínica recomendada de 400 mg. No se produjeron aumentos en la incidencia de tumores en los ratones machos con ninguna dosis del estudio. Entre las ratas, no se observaron tendencias positivas significativas en la incidencia de neoplasmas a exposiciones sistémicas de hasta 5,7 veces más que aquellas en humanos a la dosis clínica recomendada de 400 mg. Se desconoce la importancia clínica de los hallazgos carcinogénicos en ratones hembras.

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

13.2 Estudios de toxicología reproductiva

A niveles de exposición sistémica a la droga (ABC) iguales (en ratas machos) o dos veces superiores (en ratas hembras) a aquellos alcanzados con la dosis clínica humana (400 mg una vez por día), el atazanavir no produjo efectos significativos sobre el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

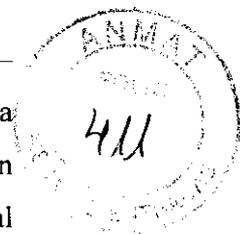
14.1 Pacientes adultos sin terapia antirretroviral previa

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



con antirretrovirales. Los pacientes tenían una edad promedio de 36 años (rango: 19–72), el 49% era caucásico, el 18% negro, el 9% asiático, el 23% hispano/mestizo/raza mixta, y el 68% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ en plasma era de 204 células/mm³ (rango: 2 a 810 células/mm³), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,94 log₁₀ copias/mL (rango: 2,60 a 5,88 log₁₀ copias/mL). La respuesta al tratamiento y los resultados hasta la Semana 96 se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Resultados del tratamiento a la semana 96 (Estudio AI424-138)

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

^a Como combinación de dosis fija: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina una vez por día.
^b Los pacientes alcanzaron un nivel de ARN del VIH <50 copias/mL a la semana 48. Ensayo Roche Amplicor[®] v1.5 ultra-sensible.
^c Análisis ITT preespecificado a la semana 48 usando grupo según randomización: ATV/RTV 78% y LPV/RTV 76% [diferencia estimada: 1,7% (intervalo de confianza del 95%: -3,8%, 7,1%)].
^d Análisis ITT preespecificado a la semana 96 usando grupo según randomización: ATV/RTV 74% y LPV/RTV 68% [diferencia estimada: 6,1% (intervalo de confianza del 95%: 0,3%, 12,0%)].
^e Incluye rebote viral y fracaso para lograr un nivel confirmado de ARN del VIH <50 copias/mL a la semana 96.
^f Incluye pacientes perdidos durante el seguimiento, retiro del paciente, falta de cumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 TERESA BATTAGLIA
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. PUIGLIARELLO CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico



A lo largo de 96 semanas de terapia, la proporción de pacientes que respondieron entre los pacientes con una carga viral alta (es decir, un valor basal de ARN del VIH ≥ 100.000 copias/mL) fue comparable para las ramas de REYATAZ/ritonavir (165 de 223 pacientes, 74%) y lopinavir/ritonavir (148 de 222 pacientes, 67%). A las 96 semanas, el incremento promedio en el recuento de células CD4+ desde la línea basal fue de 261 células/mm³ para la rama de REYATAZ/ritonavir y de 273 células/mm³ para la rama de lopinavir/ritonavir.

Estudio AI424-034: REYATAZ una vez por día en comparación con efavirenz una vez por día, cada uno en combinación con una dosis fija de lamivudina + zidovudina dos veces por día. El Estudio AI424-034 fue un ensayo multicéntrico, randomizado, a doble ciego, en el que se comparó REYATAZ (400 mg una vez por día) con efavirenz (600 mg una vez por día), cada uno en combinación con una dosis fija de lamivudina (3TC) (150 mg) y zidovudina (ZDV) (300 mg) administrada dos veces por día, en 810 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo. Los pacientes tenían una edad promedio de 34 años (rango: 18 a 73), el 36% era hispano, el 33% era caucásico y el 65% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ era de 321 células/mm³ (rango: 64 a 1424 células/mm³), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,8 log₁₀ copias/mL (rango: 2,2 a 5,9 log₁₀ copias/mL). La respuesta al tratamiento y los resultados hasta la Semana 48 se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22: Resultados del tratamiento randomizado a la semana 48 (Estudio AI424-034)

| Resultado | REYATAZ | efavirenz 600 mg una |
|---------------------------------|---|--|
| | 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina ^d | vez por día + lamivudina + zidovudina ^d |
| | (n=405) | (n=405) |
| Respondió ^a | 67% (32%) | 62% (37%) |
| Fracaso virológico ^b | 20% | 21% |

66

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

ADRIANA P. PUGLIARELLI CALVO
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLI CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

| | | |
|--|-----|------|
| Rebote | 17% | 5,9% |
| Nunca suprimió a la semana 48 | 3% | 5% |
| Muerte | - | <1% |
| Discontinúo debido a evento adverso | 5% | 7% |
| Discontinúo por otros motivos ^c | 8% | 10% |



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

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

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

^d Como combinación de dosis fija: 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina dos veces por día.

A lo largo de 48 semanas de terapia, la proporción de pacientes que respondieron entre los pacientes con una carga viral alta (es decir, un valor basal de ARN del VIH ≥ 100.000 copias/mL) fue comparable para las ramas de REYATAZ y efavirenz. El incremento promedio en el recuento de células CD4+ desde la línea basal fue de 176 células/mm³ para la rama de REYATAZ y de 160 células/mm³ para la rama de efavirenz.

Estudio AI424-008: REYATAZ 400 mg una vez por día en comparación con REYATAZ 600 mg una vez por día y en comparación con nelfinavir 1250 mg dos veces por día, cada uno en combinación con estavudina y lamivudina dos veces por día. El Estudio AI424-008 fue un ensayo randomizado, multicéntrico, de 48 semanas de duración, con ciego respecto de la dosis de REYATAZ, en el que se comparó REYATAZ a dos niveles de dosis (400 mg y 600 mg una vez por día) con nelfinavir (1250 mg dos veces por día), cada uno en combinación con estavudina (40 mg) y lamivudina (150 mg) administradas dos veces por día a 467 pacientes sin experiencia en el tratamiento con antirretrovirales. Los pacientes tenían una edad promedio de 35 años (rango: 18 a 69), el 55% era caucásico y el 63% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ era de 295 células/mm³ (rango: 4 a 1003 células/mm³), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,7 log₁₀ copias/mL (rango: 1,8 a 5,9 log₁₀ copias/mL). La respuesta al tratamiento y los resultados a la semana 48 se presentan en la *Tabla 23*.

67

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
ApoDERada

ADRIANA P. FUCIARELLO CALVO
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. FUCIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

[Handwritten signature]

5159



Tabla 23: Resultados del tratamiento randomizado a la semana 48 (Estudio AI424-008)

| Resultado | REYATAZ | nelfinavir 1250 mg dos |
|--|--|--|
| | 400 mg una vez por día + lamivudina + estavudina (n=181) | veces por día + lamivudina + estavudina (n=91) |
| Respondió ^a | 67% (33%) | 59% (38%) |
| Fracaso virológico ^b | 24% | 27% |
| Rebote | 14% | 14% |
| Nunca suprimió a la semana 48 | 10% | 13% |
| Muerte | <1% | - |
| Discontinúo debido a evento adverso | 1% | 3% |
| Discontinúo por otros motivos ^c | 7% | 10% |

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

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

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

A lo largo de 48 semanas de terapia, el incremento promedio desde la condición basal en el recuento de células CD4+ fue de 234 células/mm³ para la rama de REYATAZ 400 mg y de 211 células/mm³ para la rama de nelfinavir.

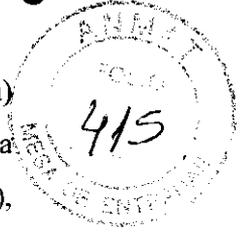
14.2 Pacientes adultos sometidos a terapia antirretroviral previa

Estudio AI424-045: REYATAZ una vez por día + ritonavir una vez por día en comparación con REYATAZ una vez por día + saquinavir (cápsulas de gelatina blanda) una vez por día, y en comparación con lopinavir + ritonavir dos veces por día, cada uno en combinación con tenofovir + un NRTI. El Estudio AI424-045 es un ensayo randomizado y multicéntrico que se está llevando a cabo actualmente, en el que se

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 TERESA BATTAGLIA
 Apoderada

ADRIANA P. FUCIARELLI
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADRIANA P. FUCIARELLI CALVO
 Farmacéutica
 Director Técnico

AS



compara REYATAZ (300 mg una vez por día) más ritonavir (100 mg una vez por día) con REYATAZ (400 mg una vez por día) más saquinavir cápsulas de gelatina blanda (1200 mg una vez por día), y con lopinavir + ritonavir (400/100 mg dos veces por día), cada uno en combinación con tenofovir y un NRTI, en 347 pacientes (de 358 pacientes randomizados) que experimentaron un fracaso virológico en regímenes HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – Terapia antirretroviral muy activa) que contenían PI, NRTI y NNRTI. El tiempo promedio de exposición previa a los antirretrovirales fue de 139 semanas para los PI, de 283 semanas para los NRTI y de 85 semanas para los NNRTI. La edad promedio fue de 41 años (rango: 24 a 74); el 60% era caucásico y el 78% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ era de 338 células/mm³ (rango: 14 a 1543 células/mm³), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,4 log₁₀ copias/mL (rango: 2,6 a 5,88 log₁₀ copias/mL).

Los resultados del tratamiento a la semana 48 para las ramas de tratamiento con REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir se presentan en la Tabla 24. REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir fueron similares para la medición del resultado de eficacia primaria de la diferencia promediada en el tiempo del cambio en el nivel de ARN del VIH desde la línea basal. El Estudio AI424-045 no fue lo suficientemente grande como para permitir arribar a la conclusión definitiva de que REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir son equivalentes en cuanto a la medición del resultado de eficacia secundaria de las proporciones por debajo del límite inferior de detección de ARN del VIH [véase *Farmacología Clínica, Tablas 19 y 20 (12.4)*].

Tabla 24: Resultados del tratamiento a la semana 48 en el Estudio AI424-045 (pacientes con experiencia previa con antirretrovirales)

| Resultado | REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg una vez por día + tenofovir + 1 NRTI (n=119) | lopinavir/ritonavir (400/100 mg) dos veces por día + tenofovir + 1 NRTI (n=118) | Diferencia ^a (REYATAZ-lopinavir/ritonavir) (IC) |
|-----------|--|---|--|
| | 69 | | |

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



| | | | |
|---|-------|-------|-------------------------------------|
| Cambio en el ARN del VIH desde la línea basal (\log_{10} copias/mL) ^b | -1,58 | -1,70 | +0,12 ^c (-0,17, 0,41) |
| Cambio en CD4+ desde la línea basal (células/mm ³) ^d | 116 | 123 | -7 (-67, 52) |
| Porcentaje de pacientes que respondieron ^e | | | |
| ARN del VIH <400 copias/mL ^b | 55% | 57% | -2,2% (-14,8%, 10,5%) |
| ARN del VIH <50 copias/mL ^b | 38% | 45% | -7,1% (-19,6%, 5,4%) |

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

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

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

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

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

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

En el Estudio AI424-045, el cambio promedio desde la línea basal en el ARN del VIH-1 plasmático para REYATAZ 400 mg con saquinavir (n=115) fue de $-1,55 \log_{10}$ copias/mL, y la diferencia promediada en el tiempo del cambio de los niveles de ARN del VIH-1 versus lopinavir/ritonavir fue de 0,33. El correspondiente incremento promedio en el recuento de células CD4+ fue de 72 células/mm³. A las 48 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes de esta rama de tratamiento con niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 <400 (<50) copias/mL fue del 38% (26%). En este estudio, la coadministración de REYATAZ y saquinavir no proporcionó una eficacia adecuada [véase *Interacciones Medicamentosas (7)*].

70

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



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

Estudio AI424-043: El Estudio AI424-043 fue un ensayo randomizado, de diseño abierto y multicéntrico en el que se comparó REYATAZ (400 mg una vez por día) con lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces por día), cada uno en combinación con dos NRTI, en 300 pacientes que experimentaron fracaso virológico a sólo un régimen previo que contenía PI. A lo largo de 48 semanas, la proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 <400 (<50) copias/mL fue del 49% (35%) para los pacientes randomizados a REYATAZ (n=144) y del 69% (53%) para los pacientes randomizados a lopinavir/ritonavir (n=146). El cambio promedio desde la línea basal fue de $-1,59 \log_{10}$ copias/mL en la rama de tratamiento con REYATAZ y de $-2,02 \log_{10}$ copias/mL en la rama de tratamiento con lopinavir/ritonavir. Sobre la base de los resultados de este estudio, se puede afirmar que REYATAZ sin ritonavir es inferior a lopinavir/ritonavir en pacientes con experiencia en PI con fracaso virológico previo, y por lo tanto no se recomienda para estos pacientes.

16 PRESENTACIÓN/CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANEJO

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

| Concentración del producto* | Color del esqueleto de la cápsula (tapa/cuerpo) | Marcas en la cápsula (color de tinta) | | Cápsulas por frasco |
|-----------------------------|---|---------------------------------------|---------------|---------------------|
| | | Tapa | Cuerpo | |
| 100 mg | Azul/blanco | BMS 100 mg (blanco) | 3623 (azul) | 60 |
| 150 mg | Azul/azul celeste | BMS 150 mg (blanco) | 3624 (azul) | 60 |
| 200 mg | Azul/azul | BMS 200 mg (blanco) | 3631 (blanco) | 60 |

5159

| | | | | |
|---|-----------|------------------------|------------------|----|
| 300 mg | Rojo/azul | BMS 300 mg (blanco) | 3622 (blanco) | 30 |
| * Equivalente de atazanavir como sulfato de atazanavir. | | | | |



Algunas concentraciones no están disponibles en todos los países.

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

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

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

La etiqueta del frasco del producto lleva la siguiente leyenda para pacientes y médicos:

ALERTA: Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que NO deben ser administrados con REYATAZ.

Se les debe informar a los pacientes que REYATAZ no constituye una cura para la infección por VIH, y que los pacientes pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones asociadas con la enfermedad del VIH. Se les debe decir a los pacientes que actualmente no existen datos que demuestren que la terapia con REYATAZ puede reducir el riesgo de transmitir el VIH a otros a través del contacto sexual.

17.1 Instrucciones de dosificación

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

72

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



sea posible y luego volver a su régimen habitual. Sin embargo, si se la saltea, no debe duplicar la siguiente.

17.2 Interacciones medicamentosas

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

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

Se les debe informar a los pacientes que REVATIO® (usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar) está contraindicado con REYATAZ y que los ajustes de dosis son necesarios cuando se usa REYATAZ con CIALIS®, LEVITRA® o VIAGRA® (usado para el tratamiento de la disfunción eréctil), o ADCIRCA® (usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar).

17.3 Anormalidades en la conducción cardíaca

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

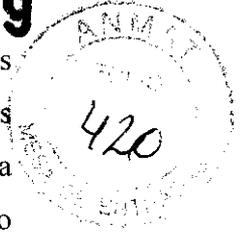
17.4 Erupción

Se les debe informar a los pacientes que se han reportado casos leves de erupción sin otros síntomas con el uso de REYATAZ. Estos casos desaparecen dentro de las dos semanas sin implicar cambios en el tratamiento. Sin embargo, ha habido algunos reportes de reacciones dérmicas graves (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson,

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

200
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. FUELLARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



eritema multiforme y erupciones cutáneas tóxicas) con el uso de REYATAZ. Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de reacciones dérmicas graves o reacciones de hipersensibilidad (que incluyen, entre otras, erupción severa o erupción acompañada de uno o varios de los siguientes síntomas: fiebre, malestar general, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía y disfunción renal) deben discontinuar el uso de REYATAZ y someterse de inmediato a una evaluación médica.

17.5 Hiperbilirrubinemia

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

17.6 Redistribución de grasa

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

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

Válido para Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmaceutica
Director Técnico

5159



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.052

Elaborado por: BRISTOL-MYERS SQUIBB Co. – Indiana – EE.UU.

Importado por: **BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.** – Monroe 801 – Buenos Aires. Teléfono: 0800 666 1179.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

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

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

* REVATIO® no se comercializa en Argentina.

Disp. N°

Fecha de última revisión:

Elaborado por:

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East

Mt. Vernon, Indiana 47620 EE.UU.

1266592A2

Abril 2010

Información para el paciente

REYATAZ®

(sulfato de atazanavir)

Cápsulas

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

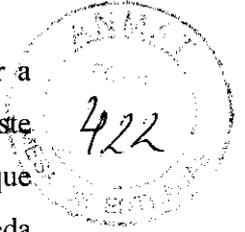
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

75

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Directora Técnico

3159

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



A stylized handwritten signature consisting of a large loop and a vertical stroke.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

76

A handwritten signature in cursive script.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Handwritten initials 'fs' in a cursive style.

5159



¿Qué es REYATAZ?

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

¿REYATAZ cura el VIH o el SIDA?

REYATAZ no cura la infección por VIH ni el SIDA. En la actualidad no existe cura para la infección por VIH. Las personas que toman REYATAZ aún pueden contraer infecciones oportunistas u otras enfermedades que se producen con la infección por VIH. Las infecciones oportunistas son aquellas que se desarrollan porque el sistema inmunológico es débil. Algunas de ellas son neumonía, infecciones por virus herpes e infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC). **Es muy importante que visite regularmente a su médico mientras está tomando REYATAZ.**

REYATAZ no disminuye la probabilidad de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual, las agujas compartidas o la sangre. Por su salud y la de los demás, es importante que siempre tenga relaciones sexuales seguras usando un preservativo de látex o poliuretano u otra barrera para disminuir la posibilidad de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre. Nunca use ni comparta agujas sucias.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BAVATAGLIA
Apoderada

77

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUIGLAIRELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnica

5159



¿Quiénes no deben tomar REYATAZ?

No tome REYATAZ si:

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

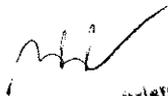
¿Qué debo informarle a mi médico antes de tomar REYATAZ?

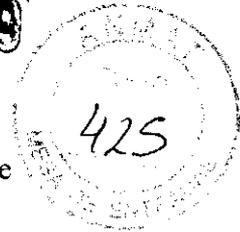
Informe a su médico:

- **Si está embarazada o planeando quedar embarazada.** No se sabe si REYATAZ puede perjudicar al bebé por nacer. Algunas mujeres embarazadas han experimentado efectos colaterales serios cuando tomaron REYATAZ con otros medicamentos para el VIH llamados análogos nucleósidos. Usted y su médico deberán decidir si REYATAZ es lo indicado para usted.
- **Si se encuentra amamantando.** No debe amamantar a su bebé si usted es VIH-positiva debido a la posibilidad de transmitir el VIH a su bebé. Asimismo, se desconoce si REYATAZ puede pasar a la leche materna y si puede dañar al bebé. Si usted tiene un bebé o va a tenerlo, consulte a su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.
- **Si tiene problemas de hígado o está infectado con el virus de la hepatitis B o C.** Ver “¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de REYATAZ?”

78

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANO P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



- **Si tiene enfermedad renal en estadio final** tratada con hemodiálisis.
- **Si tiene diabetes.** Ver “¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de REYATAZ?”
- **Si tiene hemofilia.** Ver “¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de REYATAZ?”
- **Sobre todos los medicamentos que tome,** incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos con contenido de hierbas. Lleve una lista de los medicamentos que toma para mostrarle a su médico. Para más información, ver “¿Qué información importante debo saber sobre la administración de REYATAZ junto con otros medicamentos?” y “¿Quiénes no deben tomar REYATAZ?” Algunos medicamentos pueden causar serios efectos colaterales si se toman junto con REYATAZ.

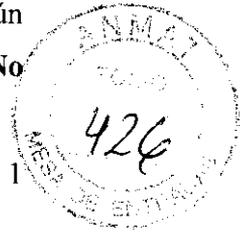
¿Cómo debo tomar REYATAZ?

- **Tome REYATAZ una vez por día exactamente como le indicó su médico.** Su médico le recetará la cantidad de REYATAZ apropiada para usted.
 - Para los adultos que nunca han tomado medicamentos contra el VIH, la dosis es de 300 mg una vez por día con 100 mg de ritonavir una vez por día tomados con alimento. Para los adultos que no toleran el ritonavir, se recomienda 400 mg (dos cápsulas de 200 mg) una vez por día (sin ritonavir) con alimento.
 - Para los adultos que han tomado medicamentos contra el VIH antes, la dosis usual es de 300 mg más 100 mg de ritonavir una vez por día tomados con alimento.
- Su dosis dependerá del funcionamiento de su hígado y de los demás medicamentos contra el VIH que esté tomando. REYATAZ siempre se usa con otros medicamentos contra el VIH. Si usted está tomando REYATAZ con efavirenz o con tenofovir disoproxil fumarato, también debe tomar ritonavir.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA B. MUCCIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

- **Siempre tome REYATAZ con alimento** (con las comidas o con algún refrigerio) para ayudar a que funcione mejor. Trague las cápsulas enteras. **No abra las cápsulas.** Tome REYATAZ a la misma hora todos los días.
- **Si está tomando antiácidos o didanosina,** tome REYATAZ 2 horas antes o 1 hora después de estos medicamentos.
- **Si está tomando algún medicamento para la indigestión, acidez o úlcera, como ser nizatidina, famotidina, cimetidina, ranitidina, rabeprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol o pantoprazol,** consulte con su médico.
- **No cambie su dosis ni deje de tomar REYATAZ sin antes consultar con su médico.** Es importante que permanezca bajo supervisión médica mientras esté tomando REYATAZ.
- **Cuando se esté por acabar su provisión de REYATAZ,** obtenga más de su médico o en la farmacia. Es importante que no se quede sin REYATAZ. La cantidad de VIH en su sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento incluso durante poco tiempo.
- **Si se olvida de una dosis de REYATAZ,** tómela lo antes posible y luego tome su siguiente dosis programada en su horario habitual. Sin embargo, si faltan menos de 6 horas para su próxima dosis, no tome la dosis que se olvidó. Espere y tome la siguiente en su horario habitual. No duplique la siguiente dosis. **Es importante que no se olvide de ninguna dosis de REYATAZ ni de sus otros medicamentos contra el VIH.**
- **Si toma más de la dosis indicada de REYATAZ,** llame de inmediato a su médico o al centro de toxicología.



Válido para Argentina:

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

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



¿Los niños pueden tomar REYATAZ?

REYATAZ no ha sido estudiado en detalle en niños de menos de 16 años de edad. REYATAZ no debe usarse en bebés de menos de 3 meses.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de REYATAZ?

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

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

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

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

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



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

Otros efectos colaterales comunes de REYATAZ tomado con otros medicamentos anti-VIH incluyen náuseas; dolor de cabeza; dolor de estómago; vómitos; diarrea; depresión;

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



fiebre; mareos; dificultad para dormir; entumecimiento, hormigueo o ardor en manos o pies; y dolor muscular.

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

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

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

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

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

83

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA PUIGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



- REVATIO® (sildenafil, usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar).

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

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

No se recomienda utilizar los siguientes medicamentos con REYATAZ:

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

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

- Voriconazol.

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

- CIALIS® (tadalafilo), LEVITRA® (vardenafilo) o VIAGRA® (sildenafil), usados para el tratamiento de la disfunción eréctil. REYATAZ puede aumentar la probabilidad de sufrir los efectos colaterales serios que pueden ocurrir con tadalafilo, vardenafilo o sildenafil. No use tadalafilo, vardenafilo ni sildenafil mientras ~~esta tomando~~ REYATAZ, a menos que su médico lo autorice.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5159



- ADCIRCA[®] (tadalafil) o bosentan, usados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
- Atorvastatina o rosuvastatina. Existe una mayor probabilidad de sufrir efectos colaterales serios si toma REYATAZ con estos medicamentos utilizados para reducir el colesterol.
- Medicamentos para el ritmo cardíaco anormal: amiodarona, lidocaína, quinidina.
- Rifabutina, (un antibiótico usado para tratar la tuberculosis).
- Buprenorfina o buprenorfina/naloxona, (usadas para tratar el dolor y la adicción a analgésicos narcóticos).
- Bepridilo, (usado para el dolor de pecho).
- Warfarina.
- Antidepresivos tricíclicos, como ser amitriptilina, desipramina, doxepina, trimipramina, imipramina o protriptilina.
- Medicamentos que previenen el rechazo a un transplante de órgano: ciclosporina, sirolimus o tacrolimus.
- El antidepresivo trazodona.
- Propionato de fluticasona, administrado por nariz o inhalado para tratar síntomas alérgicos o asma. Su médico puede elegir no seguir con la fluticasona, en especial si usted también está tomando ritonavir.
- Colchicina, usado para tratar y prevenir ataques de gota o tratar la fiebre mediterránea familiar.

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

- Saquinavir.
- Ritonavir.
- Efavirenz.
- Antiácidos o medicamentos con búfer.
- Didanosina.

85

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIAELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



- Tenofovir disoproxil fumarato.
- Rifabutina.
- Bloqueadores del canal de calcio, tales como diltiazem, verapamilo y otros.
- Claritromicina.
- Medicamentos para la indigestión, acidez o úlcera, tales como nizatidina, famotidina, cimetidina o ranitidina.

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

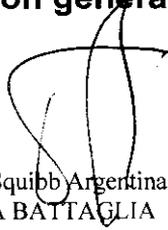
Recuerde:

1. Sepa cuáles son todos los medicamentos que toma.
2. Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma.
3. No comience a tomar un nuevo medicamento sin consultarlo con su médico.

¿Cómo debo guardar REYATAZ?

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

Información general sobre REYATAZ



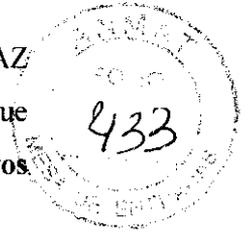
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BATTAGLIA
Apoderada



Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUIGLAELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



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



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

¿Cuáles son los ingredientes de REYATAZ?

Ingrediente activo: sulfato de atazanavir.

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

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

Elaborado por:

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East

Mt. Vernon, Indiana 47620 EE.UU.

1266592A2

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
TERESA BAYTAGLIA
Apoderada

Abril 2010

87

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIÁN PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico