



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-7561-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 16 de Septiembre de 2019

**Referencia:** 1-0047-2000-000075-15-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000075-15-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial RETROKAM 200 - RETROKAM 300 y nombre/s genérico/s ATAZANAVIR , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A. .

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 19/06/2019 14:12:04, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 19/06/2019 14:12:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 19/06/2019 14:12:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 19/06/2019 14:12:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 19/06/2019 14:12:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 19/06/2019 14:12:04 .

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO LKM S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 30/07/2019 10:49:15 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 09/08/2019 11:18:36 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000075-15-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.09.16 17:25:22 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT.30715117564  
Date: 2019.09.16 17:25:31 -03'00'

## INFORMACION PARA PACIENTES

**RETROKAM 200**

**RETROKAM 300**

**Capsulas duras**

**Vía oral**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

**IMPORTANTE: Pregunte a su médico sobre los medicamentos que no se deben tomar junto con Retrokam. Para más información lea: "Quienes no deben tomar Retrokam?" y "Que debo informarle a mi médico antes de tomar Retrokam?"**

### **¿QUÉ ES RETROKAM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

Retrokam cápsulas, es un medicamento de venta bajo receta archivada que se utiliza junto con otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección por el VIH-1 de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores.

Retrokam no debe usarse en niños menores a 6 años de edad. Cuando se utiliza con otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección por VIH-1, puede ayudar a:  
-reducir la cantidad de VIH-1 en sangre, es decir reducción de "carga viral".  
-Aumentar la cantidad de células T CD4+ en sangre, para combatir otras infecciones.

Retrokam es un medicamento antiviral (o antirretroviral). Pertenece a un grupo de medicamentos denominados *inhibidores de la proteasa*. Estos medicamentos controlan la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) paralizando a una proteína que el virus necesita para multiplicarse. Actúa reduciendo la cantidad de VIH en su organismo y esto a cambio fortalece su sistema inmunitario. De esta forma Retrokam reduce el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la infección por VIH (infecciones oportunistas).

Retrokam no cura la infección por el VIH/SIDA. Las personas con el VIH deben mantenerse continuamente en tratamiento contra ese virus, tal como se lo haya indicado su médico, y tomar medidas para evitar la transmisión de ese virus a otras (siempre deben usar un condón durante las relaciones sexuales).

### **¿QUIENES NO DEBEN TOMAR RETROKAM?**

**No tome Retrokam si:**

- es alérgico a Atazanavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- está tomando alguno de estos medicamentos. Tomar atazanavir junto con estos medicamentos puede afectar la manera en que Retrokam funciona. Retrokam puede causar efectos secundarios graves y potencialmente mortales, cuando se usa con:

V03

- ✓ Alfuzosina
- ✓ Cisaprida
- ✓ Elbasvir/grazoprevir
- ✓ Medicamentos derivados del ergot: tartrato de ergotamina, mesilato de dihidroergotamina, metilergotamina
- ✓ Indinavir
- ✓ Irinotecan
- ✓ Lurasidona si se usa atazanavir/ritonavir
- ✓ Lovastatina
- ✓ Midazolam, cuando se toma por boca para la sedación
- ✓ Nevirapina
- ✓ Pimozida
- ✓ Rifampicina
- ✓ Sildenafil, cuando se usa para tratamiento de hipertensión arterial pulmonar
- ✓ Simvastatina
- ✓ Hierba de San Juan
- ✓ Triazolam

Se puede producir problemas graves si usted o su hijo toma cualquiera de los medicamentos mencionados antes con Retrokam.

### **¿QUÉ DEBO INFORMARLE A MI MEDICO ANTES DE TOMAR RETROKAM?**

Antes de tomar Retrokam, informe a su médico

- Si tiene trastornos cardíacos.
- Si tienes problemas hepáticos o tiene VHB o VHC.
- Si recibe tratamiento de diálisis renal.
- Si tiene enfermedad renal en etapa terminal controlada con hemodiálisis.
- Si tiene diabetes.
- Si tiene hemofilia.
- Si tiene cualquier otra afección médica
- En el caso de las mujeres, si está embarazada o está pensando en quedar en ese estado. Se desconoce si el Atazanavir puede perjudicar al feto. Algunas mujeres embarazadas han tenido efectos secundarios graves al tomar Atazanavir con ciertos otros medicamentos contra el VIH.
- Si está amamantando o planea hacerlo: No amamante si tiene el VIH o está tomando Atazanavir.
- Si emplea un método hormonal de control de la natalidad (como píldoras, inyecciones o implantes), Atazanavir puede reducir la eficacia de estas formas de control. Su médico puede

V03

ayudarle a decidir cómo modificar el método de control de la natalidad mientras toma Atazanavir.

- Luego de que nazca su bebe, informe a su medico si la piel o parte blanca de los ojos de su bebe se tornan de color amarillo.

- No amamante a su hijo si está tomando Retrokam. Ud no debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su bebe.

- Sobre los otros medicamentos con receta o sin receta médica, vitaminas, suplementos nutritivos y hierbas que está tomando o planea tomar. Atazanavir puede afectar la forma como actúan los otros medicamentos o productos, y los otros medicamentos o productos puede afectar la forma como actúa el Atazanavir. Tomar Atazanavir junto con ciertos medicamentos o productos puede causar efectos secundarios graves o potencialmente mortales. No comience a tomar ningún medicamento nuevo sin antes consultarlo con su médico. Éste podrá decirle si es seguro tomar Retrokam con otros medicamentos.

### **¿CÓMO DEBO TOMAR RETROKAM?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. De esta forma, puede estar seguro de que el tratamiento es totalmente eficaz y reduce el riesgo de que el virus desarrolle resistencia al tratamiento.

No cambie la dosis ni deje de tomar Atazanavir a menos que su médico lo indique.

Permanezca bajo el cuidado de su medico durante el tratamiento con Retrokam

Tómelo siempre junto con otros medicamentos contra el VIH

Tome Retrokam una vez por día

Debe ingerirse con las comidas. Trague las cápsulas enteras. No las abra.

Es importante que tome Retrokam con alimentos (una comida o merienda) ya que esto ayuda a la absorción del medicamento.

Cuando su suministro de Retrokam comience a disminuir, obtenga mas de parte de su medico o farmacia. Es importante que no se quede sin Retrokam. La cantidad de VIH-1 en su sangre puede aumentar si deja de tomar el medicamento, incluso aunque sea por periodo corto. El virus puede volverse resistente a Retrokam y más difícil de tratar.

### **¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS PUEDE CAUSAR RETROKAM?**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Durante el tratamiento de la infección por el VIH, no siempre es fácil identificar los efectos adversos causados por Retrokam, por cualquier otro medicamento que esté tomando, o por la propia infección por VIH. Informe a su médico de cualquier cambio que note en su estado de salud.

V03

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Atazanavir puede causar efectos secundarios graves, entre ellos, problemas con el ritmo cardíaco, erupción cutánea grave, problemas hepáticos e interacciones medicamentosas potencialmente mortales. Informe a su médico inmediatamente si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos graves:

Ocasionalmente se pueden producir cambios en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardíaco).

Los niños que estén recibiendo Retrokam pueden requerir que su corazón sea monitorizado. Su médico decidirá esto.

Se ha comunicado erupción en la piel, picazón que ocasionalmente puede ser grave. La erupción normalmente desaparece en 2 semanas sin discontinuar el tratamiento. Se puede desarrollar erupción grave asociada con otros síntomas que pueden ser graves. Se ha observado erupción cutánea grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes tratados con Retrokam. Informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción. Deje de tomar Retrokam y comuníquese inmediatamente con su médico si tiene erupción cutánea grave o erupción cutánea junto con alguno de los signos o síntomas indicados a continuación:

- Sensación de malestar general o síntomas parecidos a los de la gripe.
- Fiebre.
- Dolor muscular o de las articulaciones.
- Ojos rojos o inflamados, como conjuntivitis aguda.
- Ampollas.
- Llagas en la boca.
- Inflamación de la cara, dificultad para respirar.
- Formación de una protuberancia bajo la piel que sea dolorosa, tenga color rojo o se sienta caliente al tacto.

Se pueden producir con poca frecuencia problemas de *hígado*. Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con Atazanavir y durante el tratamiento. Retrokam puede empeorar los problemas hepáticos en las personas que ya los padecen, incluso los que tienen infección por el virus de la hepatitis B (HVB) o el virus de la hepatitis C (HVC). Comuníquese con su médico si tiene alguno de los síntomas siguientes que pueden indicar trastornos del hígado:

- Amarillamiento de la piel o de la esclerótica (la parte blanca) de los ojos (ictericia).
- Orina de color oscuro.
- Heces de color claro.
- Náuseas.
- Picazón de la piel.
- Dolor en la región del estómago (dolor abdominal).

V03

Con poca frecuencia se producen problemas en la *vesícula biliar* en personas que toman Retrokam. Los síntomas de problemas en la vesícula biliar pueden incluir dolor en la parte derecha o medio alta del estómago, náuseas, vómitos, fiebre o color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos.

Retrokam puede afectar a la forma de funcionar de sus riñones.

Con poca frecuencia se producen piedras en el *riñón* en personas que toman Retrokam. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de piedras en el riñón, que puede incluir dolor en la parte baja de la espalda o en la parte baja del estómago, sangre en la orina o dolor al orinar.

Se ha producido *diabetes y alto nivel de azúcar en sangre* (hiperglucemia) o el cuadro ha empeorado en algunas personas que toman medicamentos inhibidores de proteasa como Retrokam. Algunas personas han tenido que comenzar a tomar medicación para tratar la diabetes o han tenido que cambiar su medicación para la diabetes.

Se pueden producir cambios en su *sistema inmune* (síndrome de reconstitución inmune) cuando comienza a tomar medicamentos contra el VIH-1. Su sistema inmune puede volverse más fuerte y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante largo tiempo. Informe a su médico si comienza a tener nuevos síntomas luego de iniciar Retrokam.

Se pueden producir cambios en la *grasa corporal* en personas que toman medicamentos contra el VIH-1. Estos cambios pueden incluir un aumento de la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), las mamas y alrededor del tronco. También se puede registrar una pérdida de grasa en piernas, brazos y rostro. Se desconoce la causa exacta y los efectos a largo plazo sobre la salud de estas afecciones.

Se ha producido un aumento de los problemas de hemorragia en personas con hemofilia cuando toman inhibidores de proteasa como Retrokam:

- Nauseas
- Dolor de cabeza
- Dolor en el área del estómago
- Vómitos
- Dificultad para dormir
- Adormecimiento, hormigueo o ardor en manos o pies
- Mareos
- Dolor muscular
- Diarrea
- Depresión
- Fiebre

V03



Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Atazanavir.  
Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

### **INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EL USO SEGURO Y EFECTIVO DE RETROKAM**

No utilice Retrokam para una afección para la cual no fue recetado. No le de Retrokam a otra persona, incluso si presenta los mismos síntomas que usted ya que puede causarle daño. Si desea más información, consulte a su médico. Puede solicitarle a su médico la información sobre Retrokam dirigida a los profesionales de la salud.

#### **SI TOMA MÁS RETROKAM DEL QUE DEBIERA:**

Si usted o su niño toman demasiado Retrokam, la piel y/o los ojos se pueden poner amarillentos (ictericia) y se pueden producir latidos cardiacos irregulares (prolongación QTc). Si toma demasiado Retrokam, comuníquese con el centro de intoxicaciones o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 808-2655

#### **¿QUÉ DEBO HACER SI OLVIDO TOMAR UNA DOSIS?**

Tome la dosis que olvidó tan pronto se acuerde. No obstante, si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis programada, omita la dosis olvidada y tome solo la dosis siguiente a la hora habitual.

#### **¿CÓMO SE DEBE ALMACENAR RETROKAM?**

Mantenga las cápsulas de Retrokam en el envase original herméticamente cerrado.

**Conservación:** conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

#### **PRESENTACIÓN:**

RETROKAM 200: envases conteniendo 60 capsulas duras

RETROKAM 300: envases conteniendo 30 y 60 cápsulas duras.

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No se lo recomiende a otras personas.”**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N.º:.....

V03

**LABORATORIO LKM S.A.** Lynch 3461/63, CABA, Argentina  
Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone – Farmacéutico  
Elaboración: Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires

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

Fecha última revisión...../...../.....



GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831



PAPICCIO Cinthia Natalí  
CUIL 27299524243



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## PROYECTO DE PROSPECTO

**RETROKAM 200**  
**ATAZANAVIR 200 mg**

**RETROKAM 300**  
**ATAZANAVIR 300 mg**

**Cápsulas duras**

Vía Oral

*Industria Argentina*

*Venta Bajo Receta Archivada*

### COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

**Cada cápsula dura de RETROKAM 200 contiene:**

Atazanavir Sulfato	227,80 mg
Lactosa Monohidrato	109,57 mg
Crospovidona	21,03 mg
Estearato de Magnesio	1,60 mg

#### Composición de la cápsula

Carmoisina E 122	0.00624 mg
Azul brillante	0.0364 mg
Dióxido de titanio	0.3861 mg
Gelatina c.s.p	104 mg

**Cada cápsula dura de RETROKAM 300 contiene:**

Atazanavir Sulfato	341,70 mg
Lactosa Monohidrato	164,35 mg
Crospovidona	31,55mg
Estearato de Magnesio	2,40 mg

#### Composición de la cápsula

Carmoisina E 122	0,0078 mg
Azul brillante	0,02886 mg
Dióxido de titanio	0,4975 mg
Gelatina c.s.p.	130 mg
Colorante amarillo de quinolina (D Y C N-10) (CI 47005)	0,0312 mg
Rojo Ponceau 4R	0,0572 mg

V03

**CÓDIGO ATC**  
J05AE08

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antirretroviral, anti VIH.

### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Retrokam cápsulas está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes a partir de los 6 años de edad, infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana-1 (VIH-1).

Limitaciones de uso:

No se recomienda usar Retrokam capsulas en pacientes menores a 3 meses de edad debido al riesgo de kernicterus.

El uso de Retrokam/ritonavir en pacientes con experiencia en el tratamiento debe ser guiado por el número de sustituciones/mutaciones basales primarias resistentes al inhibidor de proteasa.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El atazanavir es un fármaco antirretroviral contra el VIH-1.

### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

La farmacocinética de Atazanavir exhibe una disposición no lineal.

*Absorción:* el atazanavir se absorbe rápidamente, con un Tmax de aprox. 2,5 horas. Su farmacocinética no lineal demuestra aumentos proporcionales a la dosis en los valores de AUC y Cmax en el rango de dosificación de 200 a 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 Atazanavir con alimentos optimiza la biodisponibilidad y reduce la variabilidad farmacocinética. La coadministración de una dosis única de 400 mg de Atazanavir junto con una comida ligera produjo un aumento del 70% en el ABC y un aumento del 57% tanto de la Cmax en relación a las condiciones en ayunas. La coadministración con una comida con un alto contenido en grasas dio como resultado un aumento medio del ABC de Atazanavir del 35% sin cambios en la Cmax con relación a las condiciones en ayunas. La administración de atazanavir con una comida liviana o con una comida con alto contenido en grasas disminuyó el coeficiente de variación de ABC y Cmax a aproximadamente la mitad en comparación con la administración en ayunas.

La coadministración de una dosis única de 300 mg de Atazanavir y una dosis de 100 mg de ritonavir junto con una comida ligera produjo un aumento del 33% en el ABC y un aumento del 40% tanto de la Cmax como de la concentración a 24 horas de atazanavir con relación a las condiciones en ayunas. La coadministración con una comida con un alto contenido en grasas no afectó al ABC de Atazanavir con relación a las condiciones en ayunas y la Cmax estuvo dentro del 11% de los valores en ayunas. La concentración a 24 horas tras una comida con alto contenido en grasas se incrementó en aproximadamente un 33% debido al retraso en la absorción; el Tmáx medio aumentó de 2,0 a 5,0 horas. La administración de Atazanavir con ritonavir junto con una comida ligera o con un alto contenido en grasas disminuyó el coeficiente de variación de la AUC y de la Cmax en aproximadamente un 25% comparado con el estado en ayunas.

V03

**Distribución:** Atazanavir se une aproximadamente en un 86% a las proteínas séricas humanas y su unión es independiente de la concentración.

Atazanavir se une tanto a la glicoproteína alfa-1-ácido (AAG) como a la albúmina en un grado similar (89% y 86% respectivamente). Al administrar a pacientes infectados con VIH 400 mg de Atazanavir una vez al día con una comida ligera durante 12 semanas, se detectó Atazanavir en el líquido cefalorraquídeo y en el semen.

**Metabolismo:** Atazanavir se metaboliza principalmente a los metabolitos oxigenados por la isoenzima CYP3A. Las principales vías de biotransformación del atazanavir son la monooxigenación y dioxigenación. Las vías metabólicas menores adicionales consisten en la glucuronidación, N-desalquilación, la hidrólisis y oxigenación con deshidrogenación. Se han descrito dos metabolitos menores de Atazanavir en plasma. Ninguno de los dos metabolitos demostró actividad antiviral *in vitro*.

**Eliminación:** tras una dosis única de 400 mg de <sup>14</sup>C-Atazanavir, el 79% y el 13% de la radioactividad total se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente. El fármaco inalterado representó aproximadamente el 20% y el 7% de la dosis administrada en las heces y en la orina, respectivamente. La vida media dentro de un intervalo de dosis de Atazanavir en pacientes adultos infectados por VIH fue de 7 horas en estado de equilibrio tras una dosis diaria de 400 mg con una comida ligera.

## **MICROBIOLOGIA**

### ***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 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% en ausencia de suero humano de entre 2 y 5 nM contra varios subtipos de VIH-1 aislados en laboratorio y clínicos, cultivados en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos, células CEM-SS y células MT-2. Los estudios de la actividad antiviral con una combinación de dos fármacos con atazanavir no demostraron antagonismo en cultivos celulares con PI, NNRTI, NRTI, el inhibidor de fusión de 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: Las cepas con subtipos de VIH-1 con una menor susceptibilidad al atazanavir incluyeron a I50L, N88S, I84V, A71V, M46I. También se observaron sitios de escisión de la proteasa luego de la selección del fármaco. Aquellos virus recombinantes que contenían la sustitución I50L sin otras sustituciones de PI mayores tuvieron un crecimiento retardado y mostraron una mayor susceptibilidad en cultivo celular a otros PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir). Las sustituciones I50L e I50V produjeron una resistencia selectiva a atazanavir y amprenavir, respectivamente, y aparentemente no mostraron resistencia cruzada.

### ***Resistencia cruzada***

Se ha observado resistencia cruzada entre PI. Estudios publicados de análisis fenotípicos y genotípicos basales demostraron que los subtipos con resistencia cruzada a múltiples PI tienen resistencia cruzada al atazanavir. Los subtipos resistentes al atazanavir también presentaron resistencia cruzada a otros PI tales como indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.

### **Poblaciones especiales**

**Pacientes pediátricos:** La farmacocinética de Atazanavir en estado estacionario en pacientes pediátricos muestra que toman atazanavir en capsulas fueron predichos por un modelo de farmacocinética poblacional resumido en la siguiente tabla:

V03

**Tabla 1: Farmacocinética predicha del atazanavir en estado estacionario con ritonavir en pacientes pediátricos infectados con el VIH**

Peso corporal (rango en kg)	Dosis de atazanavir/ritonavir (mg)	Media geométrica de Cmax (ng/mL) (CV%)	Media geométrica de ABC (ng*h/mL) (CV%)	Media geométrica de Cmin (ng/mL) (CV%)
15 a <35	200/100	3303 (86%)	37235 (84%)	538 (99%)
≥ 35	300/100	2980 (82%)	37643 (83%)	653 (89%)

*Insuficiencia renal:* en sujetos sanos, la eliminación renal de Atazanavir inalterado fue de aproximadamente el 7% de la dosis administrada. No existen datos farmacocinéticos disponibles para Atazanavir con ritonavir en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave al administrar dosis múltiples de 400 mg una vez al día de Atazanavir se observó que los parámetros farmacocinéticos de Atazanavir disminuyeron: La Cmax media fue un 9% menor, el ABC fue un 19% menor y la Cmin 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. 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, las medidas geométricas para Cmax, ABC y Cmin fueron entre aproximadamente un 25% y un 43% menores que en los sujetos con función renal normal. No se conoce el mecanismo que opera detrás de esta disminución. No se recomienda usar atazanavir en pacientes previamente tratados por VIH con enfermedad renal en estadio terminal sometidos a hemodiálisis.

*Insuficiencia hepática:* Atazanavir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado.

Luego de administrar una dosis única de 400 mg de Atazanavir (sin ritonavir) en sujetos adultos con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child-Pugh clase B y Child-Pugh Clase C) la media del ABC (0-∞) fue un 42% mayor en los sujetos con insuficiencia hepática que en sujetos sanos. La vida media de Atazanavir en sujetos con insuficiencia hepática fue de 12,1 horas frente a 6,4 horas en sujetos sanos. Se recomienda una disminución de la dosis a 300 mg para pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B) que no han experimentado fracaso virológico previo, ya que se prevén mayores concentraciones de Atazanavir. No se recomienda el uso de atazanavir en pacientes con deterioro hepático severo. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Atazanavir tras una dosis de 300 mg más ritonavir. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración en pacientes que muestren cualquier grado de deterioro hepático.

*Embarazo:* Los datos farmacocinéticos procedentes de mujeres embarazadas infectadas por VIH que recibieron Atazanavir con ritonavir se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2: Farmacocinética en estado de equilibrio de Atazanavir con ritonavir administrados con alimentos en mujeres embarazadas infectadas por VIH**

Parámetro Farmacocinético	Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg		
	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Posparto <sup>a</sup>
Cmáx ng/ml	3078,85	3291,46	5721,21
Media geométrica (CV%)	(50)	(48)	(31)
ABC ng*h/ml	27657,1	34251,5	61990,4
Media geométrica (CV%)	(43)	(43)	(32)
Cmin ng/ml <sup>b</sup>	538,70	668,48	1462,59

Media geométrica (CV%)	(46)	(50)	(45)
------------------------	------	------	------

<sup>a</sup> Las concentraciones pico de Atazanavir y los ABCs fueron aproximadamente un 28-43% mayores durante el periodo postparto (4-12 semanas) que los observados históricamente en pacientes no embarazadas infectadas por VIH. Las concentraciones de Atazanavir en plasma fueron aproximadamente 2,2 veces mayores durante el periodo postparto comparadas con las observadas históricamente en pacientes no embarazadas infectadas por VIH.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> es la concentración 24 horas después de la dosis.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Descripción general

- ✓ Retrokam capsulas debe ingerirse con alimento
- ✓ No abrir las cápsulas
- ✓ La dosis recomendada de Retrokam depende del tratamiento previo del paciente y del uso concomitante con otros medicamentos. Cuando es coadministrado junto con antagonistas del receptor H2 o inhibidores de la bomba de protones, puede ser necesario separar dichas dosis.
- ✓ No se recomienda la administración de Retrokam cápsulas sin ritonavir en aquellos pacientes previamente tratados con falla virológica previa
- ✓ No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Retrokam con ritonavir cuando el ritonavir es administrado en dosis superiores a 100 mg una vez por día. El uso de dosis superiores de ritonavir puede alterar el perfil de seguridad de atazanavir, por lo tanto, no se recomienda. Los médicos deben consultar la información completa de prescripción para ritonavir al utilizar este medicamento.

### Análisis previos al inicio y durante el tratamiento con Atazanavir

Se sugiere realizar análisis de laboratorio renales a todos los pacientes antes del inicio de atazanavir y continuar con ellos durante el tratamiento. Los mismos deben incluir creatinina sérica, depuración de creatinina estimada y análisis de orina con examen microscópico.

Adicionalmente, análisis de laboratorio hepáticos den realizarse en pacientes con enfermedades hepáticas subyacentes antes de iniciar con atazanavir y continuar su monitoreo durante el tratamiento.

**Adultos:** Se indica en la siguiente tabla la dosis recomendada de Retrokam capsulas en adultos no tratados previamente y adultos con experiencia en el tratamiento. A su vez se indica la dosis de Retrokam y ritonavir cuando son administrados de manera concomitante con otros fármacos antiretrovirales y antagonistas del receptor H2 (H2RA). Ritonavir se utiliza como un potenciador de la farmacocinética de Atazanavir. No se recomienda el uso de atazanavir sin ritonavir en pacientes adultos con experiencia en el tratamiento.

**Tabla 3: Dosis recomendada de Retrokam y ritonavir en adultos<sup>a</sup>**

	Dosis de Retrokam una vez al día	Dosis de ritonavir una vez al día
<b>Pacientes adultos sin tratamiento previo</b>		
Régimen recomendado	300 mg	100 mg
Incapaces de tolerar ritonavir	400 mg	N/A
En combinación con efavirenz	400 mg	100 mg
<b>Pacientes adultos con tratamiento previo</b>		
Régimen recomendado	300 mg	100 mg
En combinación con H2RA y tenofovir DF	400 mg	100 mg

<sup>a</sup> Véase interacciones medicamentosas para obtener instrucciones sobre la coadministración de antiácidos y otros fármacos antirretrovirales.

**Pacientes pediátricos (de 6 a 18 años y al menos 15 kg de peso):** La dosis de Retrokam cápsulas para pacientes pediátricos se basa en el peso corporal como se muestra en la Tabla 4 y no debe superar la

V03

dosis recomendada para adultos. Retrokam cápsulas debe administrarse con ritonavir y debe tomarse con alimentos.

**Tabla 4: Dosis para Pacientes Pediátricos (desde 6 hasta 18 años de edad y al menos 15 kg de peso) para Atazanavir cápsulas con ritonavir<sup>a,b</sup>**

Peso Corporal (kg)	Dosis de Atazanavir una vez al día	Dosis de Ritonavir una vez al día
<b>Pacientes sin tratamiento previo y con experiencia en el tratamiento<sup>c</sup></b>		
Menos de 15 kg	No se recomiendan las capsulas	N/A
15 kg hasta menos de 35 kg	200 mg	100 mg
al menos 35 kg	300 mg	100 mg
<b>Pacientes no tratados previamente de al menos 13 años de edad y que no puedan tolerar ritonavir<sup>c</sup></b>		
Al menos 40 kg	400 mg	N/A

<sup>a</sup> Administrar atazanavir y ritonavir simultáneamente con alimento

<sup>b</sup> Se recomienda cronograma y dosis maximas de PPI y H2RA concomitante tanto para pacientes pediaticos mismos que para adultos.

<sup>c</sup> En pacientes con experiencia en el tratamiento, atazanavir debe administrarse con ritonavir.

### **Poblaciones especiales**

#### **Ajuste de dosis en pacientes embarazadas**

La tabla 5 incluye la dosis recomendada de Retrokam capsulas y ritonavir en pacientes embarazadas con y sin tratamiento previo. En este tipo de pacientes, Retrokam debe ser administrado junto con ritonavir. No existe ajuste de dosis para el post parto, las mismas son las sugeridas en la dosificación para adultos.

**Tabla 5: Dosis para pacientes embarazadas para Atazanavir cápsulas con ritonavir<sup>a</sup>**

Peso Corporal (kg)	Dosis de Atazanavir una vez al día	Dosis de Ritonavir una vez al día
<b>Pacientes sin tratamiento previo y con experiencia en el tratamiento<sup>c</sup></b>		
Régimen recomendado	300 mg	100 mg
<b>Pacientes con experiencia en el tratamiento durante el 2do o 3er trimestre, cuando se coadministra con H2RA o Tenofovir DF<sup>b</sup></b>		
En combinación con H2RA o Tenofovir DF	400 mg	100 mg

<sup>a</sup> Vease interacciones medicamentosas para obtener instrucciones sobre la coadministración de antiácidos y otros fármacos antirretrovirales

<sup>b</sup> Atazanavir no se recomienda en pacientes embarazadas y anteriormente tratadas durante el 2do y 3er trimestre que tomen atazanavir junto con tenofovir DF y H2RA

**Pacientes con insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis. Los pacientes sin tratamiento previo, con enfermedad renal en estadio final sometidos a hemodiálisis deben recibir Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg. No se recomienda Atazanavir en pacientes con HIV previamente tratados y con enfermedad renal en estadio final sometidos a hemodiálisis.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** En tabla 6 se indica la dosis recomendada de Retrokam en pacientes sin tratamiento previo que presentan deterioro hepático. No se recomienda su uso para pacientes con deterioro hepático severo (Child- Pugh Clase C). No se recomienda la coadministración de Retrokam con ritonavir para pacientes en cualquier grado de deterioro hepático.

**Tabla 6: Dosis recomendada de Atazanavir capsulas en adultos no tratados previamente que presentan deterioro hepático**

	Dosis de Atazanavir una vez al día
<b>Deterioro hepático leve (Child- Pugh Clase A)</b>	400 mg
<b>Deterioro hepático moderado (Child- Pugh Clase B)</b>	300 mg
<b>Deterioro hepático severo (Child- Pugh Clase C)</b>	No se recomienda Atazanavir con o sin ritonavir

**Método de administración:** para administración oral. Las cápsulas deben tragarse enteras.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes clínicamente significativa y

V03



previamente demostrada (Síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas).

- Coadministración de fármacos altamente dependientes de CYP3A o UGT1A1 para el clearance y para los cuales las elevadas concentraciones plasmáticas de los fármacos interactuantes se asocian con eventos serios y/o eventos que pongan en riesgo la vida.
- Coadministración de fármacos inductores potentes de CYP3A y puedan conducir a una menor exposición y pérdida de eficacia de Retrokam.

**Tabla 7: Medicamentos que están contraindicados con Atazanavir (con o sin ritonavir)**

Clase de fármaco	Fármaco dentro de la clase contraindicado con Atrazanavir	Comentario clínico
Antagonista del adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosina	Potencial de elevadas concentraciones de alfuzosina, lo que puede resultar en hipotensión
Antimicobacterianos	Rifampicina	La rifampicina disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Antineoplásicos	Irinotecan	El atazanavir inhibe UGT1A1 y puede interferir en el metabolismo del Irinotecan, lo que da como resultado un aumento de la toxicidad del irinotecan.
Antipsicóticos	Lurasidona	Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales si se coadministra atazanavir con ritonavir.
	Pimozida	Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales tales como arritmias cardíacas.
Benzodiazepinas	Triazolam, midazolam, administrado por vía oral	Triazolam y midazolam son altamente metabolizados por CYP3A4. La coadministración por vía oral con atazanavir 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 eventos serios y/o mortales, tales como arritmias cardíacas.
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	Elbasvir/grazoprevir	Pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT debido a un significativo aumento de las concentraciones plasmáticas de grazoprevir.
Productos a base de plantas medicinales	Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	La coadministración de hierba de San Juan y atazanavir 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.
Inhibidor de la PDE5	Sildenafil cuando se administra para el tratamiento de la hipertensión arterial	Probabilidad de sufrir eventos adversos asociados al sildenafil (trastornos visuales,

	pulmonar	hipotensión, priapismo y síncope)
Inhibidores de la proteasa	Indinavir	Tanto atazanavir como indinavir están asociados con hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada).
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	Nevirapina	La nevirapina disminuye sustancialmente la exposición a atazanavir, lo que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. Potencial riesgo de reacciones adversas asociadas con nevirapina debido a las mayores exposiciones de nevirapina.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Anormalidades en la conducción cardiaca

Se ha observado que la dosis de Atazanavir está relacionada con prolongaciones asintomáticas en el intervalo PR del electrocardiograma en algunos pacientes. Debido a la limitada experiencia clínica, en pacientes con enfermedad preexistente del sistema de conducción (ya sea un marcado bloqueo AV de primer grado o bloqueo AV de segundo o tercer grado) se debe considerar el monitoreo por ECG en estos pacientes.

### Reacciones dérmicas severas

El rash suele manifestarse como una erupción cutánea maculopapular de leve a moderada que ocurre en general durante las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con Atazanavir.

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con Atazanavir. Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas, y deben ser estrechamente monitorizados. Debe discontinuarse Atazanavir si se desarrolla erupción grave.

### Hepatotoxicidad

Los pacientes con hepatitis crónica B o C bajo tratamiento antirretroviral con marcadas elevaciones de las transaminasas previas al tratamiento pueden tener un mayor riesgo de sufrir una elevación adicional de las transaminasas o descompensación hepática. En estos pacientes, se deben realizar análisis hepáticos de laboratorio antes de iniciar el tratamiento con atazanavir y durante dicho tratamiento.

### Enfermedad renal crónica

Se ha reportado enfermedad renal crónica en pacientes infectados por VIH y tratados con atazanavir, con o sin ritonavir, durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Los informes publicados incluyeron casos por biopsia de nefritis intersticial granulomatosa asociada con la deposición de cristales del fármaco atazanavir en el parénquima renal. Se deben considerar alternativas a atazanavir para pacientes con alto riesgo a enfermedad renal o con enfermedad renal preexistente. Se deben realizar análisis de laboratorio renales en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con atazanavir y continuar con ellos durante el tratamiento con atazanavir.

Se recomienda consultar a un especialista para pacientes con anomalías de laboratorio renal confirmadas mientras reciben atazanavir. Se puede considerar la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes con enfermedad renal progresiva.

### Nefrolitiasis y Colelitiasis

Se han notificado casos de nefrolitiasis y/o colelitiasis post comercialización en pacientes tratados con Atazanavir. Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron complicaciones. Se debe considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de nefrolitiasis y/o colelitiasis.

V03

### Riesgo de reacciones adversas serias debido a interacciones medicamentosas

El inicio de tratamiento de atazanavir con ritonavir, un inhibidor de CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A, o el inicio de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben atazanavir con ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A. Adicionalmente, el inicio de medicamentos que inhiban o induzcan CYP3A puede consecuentemente aumentar o reducir las concentraciones de atazanavir con ritonavir respectivamente. Las interacciones nombradas pueden llevar a:

\*Reacciones adversas clínicamente significativas: eventos severos potencialmente mortales o mortales a raíz de las mayores exposiciones a los medicamentos concomitantes.

\*Reacciones adversas clínicamente significativas a raíz de las mayores exposiciones a atazanavir con ritonavir

\*Pérdida del efecto terapéutico de atazanavir con ritonavir y posible desarrollo de resistencia.

Se debe considerar el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante la terapia de atazanavir/ritonavir; revisar las medicaciones concomitantes durante la terapia atazanavir/ritonavir y monitorear en busca de reacciones adversas asociadas con las medicaciones concomitantes.

### Hiperbilirrubinemia

En pacientes que recibieron Atazanavir se observaron elevaciones reversibles de la bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionadas con la inhibición de UDP-glucuronosil transferasa (UGT). El aumento de las transaminasas hepáticas que se presentan con bilirrubina elevada en pacientes que reciben Atazanavir debe evaluarse para descartar otras etiologías. Puede considerarse una terapia antirretroviral alternativa al Atazanavir si el paciente muestra intolerancia a la ictericia o icterus escleral. No se recomienda una reducción de la dosis de Atazanavir porque no se ha establecido eficacia a largo plazo de dosis reducidas.

### Hiperglucemia

Se han notificado nuevos casos de diabetes mellitus, hiperglucemia y exacerbación de diabetes mellitus existentes en pacientes infectados con VIH que recibían inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciar tratamiento o ajustar la dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. En algunos de estos casos, la hiperglucemia fue grave y en algunos casos asociada también con cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban condiciones médicas complejas, y algunos de ellos necesitaron tratamiento con medicamentos que se han asociado al desarrollo de diabetes o hiperglucemia. En aquellos pacientes en los que se suspendió el tratamiento con inhibidores de la proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones de la frecuencia ni establecer una relación causal entre los eventos y la terapia con inhibidores de la proteasa.

### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer el tratamiento adecuado cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

V03

### Redistribución de las grasas

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH, incluida obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical, adelgazamiento facial y de los miembros, aumento del tamaño de los senos y aspecto cushingoide. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. No se puede establecer una relación causal.

### Pacientes hemofílicos

Se han notificado casos de hemorragias, (hemartrosis y hematomas espontáneos) en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administraron dosis adicionales de factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o se reinstauró si este había sido suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias.

### Resistencia/Resistencia cruzada

Se han observado distintos grados de resistencia cruzada entre inhibidores de proteasa. La resistencia al atazanavir podría no impedir el uso posterior de otros inhibidores de proteasa.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

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 con ritonavir y sustratos de CYP2C8.

Según los perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre atazanavir y dapsona, trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina o eritromicina. Atazanavir tampoco interactúa con sustratos de CYP2D6 (nortriptilina, desipramina, metoprolol).

El atazanavir es un sustrato de CYP3A4, por lo tanto, los fármacos que induce CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del atazanavir y reducir el efecto terapéutico de Atazanavir. El atazanavir es un inhibidor débil del CYP2C8. No es recomendable el uso de atazanavir sin ritonavir cuando se coadministra con fármacos altamente dependientes del CYP2C8 con acotados índices terapéuticos (ej paclitaxel, repaglinida).

El atazanavir reduce su solubilidad a medida que aumenta el pH. Por lo que se espera menos concentraciones plasmáticas de atazanavir si se administran inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, medicaciones con adición de buffer o antagonistas del receptor  $\text{H}_2$  junto con atazanavir.

En la siguiente tabla se exponen recomendaciones de acuerdo a estudios de interacciones medicamentosas y a la magnitud de la interacción prevista y al potencial de eventos serios o pérdida de eficacia:

**Tabla 8: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas (información aplicada a Atazanavir con o sin ritonavir)**

Clase de fármaco concomitante: Fármacos específicos	Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
<b>Agentes antivirales contra el VIH</b>		
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI): Formulaciones de didanosina con buffer Capsulas con recubrimiento entérico (EC)	↓ atazanavir ↓ didanosina	La coadministración de Atazanavir con comprimidos de didanosina con buffer dio como resultado una marcada reducción de la exposición al atazanavir. Se recomienda tomar atazanavir con alimento 2hs antes o 1 hora después de las formulaciones de didanosina con buffer. La administración simultánea y didanosina con recubrimiento entérico deben administrarse en momentos distintos ya que disminuye la exposición a didanosina.

Inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa reversa: tenofovir DF	↓atazanavir ↑tenofovir	El tenofovir DF pueden disminuir el AUC y la Cmax del atazanavir. Se recomienda administrar Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg y tenofovir DF 300 mg (dosis diaria única junto con alimento). Las mayores concentraciones de tenofovir pueden potenciar las reacciones adversas asociadas con el tenofovir incluidos los trastornos renales. Los pacientes que reciben atazanavir y tenofovir DF deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir.
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI): efavirenz	↓atazanavir	El efavirenz reduce la exposición al atazanavir. <i>En pacientes adultos sin tratamiento previo:</i> si se combina atazanavir con efavirenz, atazanavir 400 mg (2 capsulas de 200 mg) se deben administrar con ritonavir 100 mg simultáneamente una vez al día con alimento, El efavirenz 600 mg se debe administrar una vez por día con estómago vacío, preferentemente antes de acostarse. <i>En pacientes previamente tratados:</i> no se recomienda la coadministración de atazanavir con efavirenz debido a la disminución de la exposición al atazanavir.
Inhibidores de la proteasa: saquinavir (capsulas blandas)	↑saquinavir	No se establecieron recomendaciones de dosificación para esta combinación.
Ritonavir	↑atazanavir	Se recomienda administrar atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez por día con alimentos para la coadministración. Se debe ver la prescripción de ritonavir a fin de obtener información sobre las interacciones medicamentosas de ritonavir.
Otros	↑otro inhibidor de proteasa	Se esperaría que la coadministración de atazanavir/ritonavir con un inhibidor de proteasa adicional aumente la exposición al otro inhibidor de proteasa. No se recomienda la combinación.
<b>Agentes antivirales con el VHC</b>		
Inhibidores de la proteasa: boceprevir	↓atazanavir ↓ritonavir	La administración concomitante de boceprevir y atazanavir/ritonavir dio como resultado una reducción de la exposición a atazanavir y ritonavir en estado estacionario. No se recomienda la coadministración de atazanavir/ritonavir y boceprevir.
<b>Otros agentes</b>		
Antiácidos y medicamentos con adición de buffer	↓atazanavir	Se esperan menores concentraciones plasmáticas de atazanavir si se administran con antiácidos, incluidos los medicamentos con adición de buffer, junto con atazanavir. Atazanavir debe administrarse 2 hs antes o 1 h después de estos fármacos.
Antiarrítmicos: amiodarona, bepridilo, lidocaína, quinidina	↑amiodarona, bepridilo, lidocaína (sistémica), quinidina	La coadministración con atazanavir tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o mortales, y no ha sido estudiada. Se recomienda monitoreo de la concentración terapéutica de estos fármacos si usan de manera concomitante con atazanavir.
Anticoagulantes: Warfarina	↑warfarina	La coadministración con atazanavir tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o mortales, y no ha sido estudiada. Se recomienda monitoreo de la INR
Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos	↑antidepresivos tricíclicos	La coadministración con atazanavir tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o mortales, y no ha sido estudiada. Se recomienda monitoreo de la concentración de estos fármacos si usan de manera concomitante con atazanavir.
Trazodona	↑trazodona	El uso concomitante de trazodona y atazanavir, puede incrementar las concentraciones plasmáticas de trazodona. Se han observado náuseas, mareos, hipotensión y síncope luego de la coadministración. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP3A4 tal como atazanavir, la combinación debe usarse con precaución y se debe considerar una disminución de la dosis de trazodona.
Antiepilépticos: carbamazepina	↓atazanavir ↑carbamazepina	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden disminuir cuando se administra carbamazepina junto con atazanavir. No se recomienda esta coadministración sin ritonavir. El ritonavir puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina. Si al paciente que inicia tratamiento con atazanavir/ritonavir se le ha aumentado gradualmente la dosis de carbamazepina hasta alcanzar una dosis estable quizás sea necesario reducir la dosis de carbamazepina.
Fenitoína, fenobarbital	↓atazanavir ↓fenitoína ↓fenobarbital	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden disminuir cuando se administra fenobarbital o fenitoína junto con atazanavir. No se recomienda esta coadministración sin ritonavir. El ritonavir puede reducir los niveles plasmáticos de fenobarbital y fenitoína. Se puede requerir un ajuste de dosis de fenitoína o fenobarbital cuando se coadministra atazanavir/ritonavir.

V03

Lamotrigina	↓Lamotrigina	Las concentraciones plasmáticas de lamotrigina pueden disminuir cuando se administra junto con atazanavir/ritonavir. Es posible requerir un ajuste de dosis cuando se administra con atazanavir/ritonavir pero no se requiere ajuste de dosis con atazanavir solo.
Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol	Atazanavir/ritonavir: ↑ketoconazol ↑itraconazol	La coadministración con ketoconazol solo ha sido estudiada con atazanavir sin ritonavir (Aumento ABC insignificante y Cmax de atazanavir). Debido al efecto de ritonavir sobre el ketoconazol, las dosis altas de ketoconazol e itraconazol deben ser usadas con precaución junto con atazanavir/ritonavir.
Voriconazol	Atazanavir/ritonavir en pacientes con un alelo CYP2C19 funcional: ↓voriconazol ↓atazanavir Atazanavir/ritonavir en pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional: ↑voriconazol ↓atazanavir	No se recomienda el uso de voriconazol en pacientes que utilizan atazanavir/ritonavir, a menos que una evaluación de la relación riesgo-beneficio lo justifique. Debe monitorearse a los pacientes para detectar reacciones adversas asociadas a voriconazol y pérdida de eficacia de voriconazol o atazanavir durante la coadministración de voriconazol + atazanavir/ritonavir.  La coadministración de voriconazol con atazanavir puede afectar las concentraciones de atazanavir aunque no hay datos disponibles.
Antigotosos: colchicina	↑colchicina	No se recomienda la coadministración de atazanavir con colchicina en pacientes con deterioro de la función renal o hepática. Posología recomendada en conjunto con atazanavir: <i>Cuando hay exacerbaciones de la gota:</i> 0,6 mg para 1 dosis, seguido de 0,3 mg 1 hora después. No se debe repetir hasta transcurridos 3 días. <i>Profilaxis de exacerbaciones de la gota:</i> Ajustar régimen a 0,3mg una vez al día si el régimen original era de 0,6 mg dos veces al día. <i>Tratamiento para fiebre mediterránea familiar:</i> Dosis diaria máxima de 0,6 mg
Antimicrobianos: rifabutina	↑rifabutina	Se recomienda reducción de la dosis de rifabutina de hasta el 75%. Se requiere aumentar el monitoreo para detectar reacciones adversas asociadas con la rifabutina, incluida la neutropenia.
Antipsicóticos: quetiapina y lurasidona	↑quetiapina  Atazanavir: ↑lurasidona  Atazanavir/ritonavir ↑lurasidona	Al inicio de tratamiento de atazanavir con ritonavir que toman quetiapina, se debe considerar una terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en las exposiciones de quetiapina. De ser necesaria la coadministración, reducir la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitorear al paciente para detectar reacciones adversas asociadas a quetiapina.  <i>Inicio de quetiapina en pacientes que toman atazanavir con ritonavir:</i> remitirse a la información sobre prescripción de quetiapina para conocer dosis inicial y a la titulación de dosis de quetiapina.
Benzodiazepinas: midazolam vía parenteral	↑midazolam	El uso concomitante de midazolam parenteral con atazanavir 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 respiratorio 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 atazanavir está contraindicada.
Bloqueadores del canal de calcio: diltiazem	↑diltiazem y desacetil-diltiazem	Se debe considerar una reducción de la dosis de diltiazem al 50 % y se recomienda efectuar monitoreo por electrocardiograma. La coadministración de atazanavir/ritonavir con diltiazem no ha sido estudiada.
Felodipina, nifedipina, nicardipina y verapamilo	↑bloqueador de canal de calcio	Se debe considerar titular la dosis del bloqueador del canal de calcio. Se recomienda efectuar un monitoreo por electrocardiograma.
Antagonistas de los receptores de endotelina: Bosentan	↑bosentan ↓atazanavir	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden reducirse cuando se administra bosentan con atazanavir sin ritonavir. No se recomienda la coadministración de bosentan y atazanavir sin ritonavir. <i>Coadministración de bosentan en pacientes adultos que reciben Atazanavir/ritonavir:</i> Si los pacientes han recibido atazanavir/ritonavir por más de 10 días, comenzar el bosentan con una dosis de 62,5 mg una vez al día o día por medio de acuerdo a tolerabilidad. <i>Coadministración de atazanavir/ritonavir en pacientes que reciben bosentan:</i>

V03

		Discontinuar el bosentan al menos 36 horas antes de comenzar atazanavir/ritonavir. Al menos 10 días después de comenzar atazanavir/ritonavir, reanudar el bosentan con una dosis de 62,5 mg una vez al día o día por medio, según tolerabilidad.
Inhibidores de HMG-CoA reductasa: atorvastatina, rosuvastatina	↑atorvastatina ↑rosuvastatina	Titular cuidadosamente la dosis de atorvastatina y usar la menor dosis necesaria. La dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg/día. El riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis, puede incrementarse cuando se usan inhibidores de proteasa del VIH, incluido atazanavir, en combinación con estos fármacos.
Antagonistas del receptor H2	↓atazanavir	<p>Las concentraciones plasmáticas de atazanavir disminuyeron sustancialmente cuando se administró atazanavir 400 mg una vez al día simultáneamente con famotidina 40 mg dos veces por día en adultos, lo que puede llevar a pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.</p> <p><i>En pacientes adultos sin tratamiento previo:</i> Atazanavir 300mg 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 H2RA comparable con famotidina 20 mg una vez por día hasta una dosis comparable con famotidina 40 mg dos veces por día junto con atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg en pacientes no tratados previamente.</p> <p>Para aquellos pacientes que no toleran ritonavir, se debe administrar atazanavir 400 mg una vez por día con alimento al menos 2 hs antes y al menos 10 hs después de la dosis de H2RA. Ninguna dosis única del H2RA 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>No se recomienda el uso de atazanavir sin ritonavir en mujeres embarazadas.</p> <p><i>En pacientes adultos previamente tratados:</i> cuando se administra un H2RA a un paciente que recibe atazanavir/ritonavir, la dosis del H2RA no debe exceder una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces por día, y las dosis de atazanavir y ritonavir deben administrarse simultáneamente y/o al menos 10 horas después de la dosis del H2RA.</p> <p>Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con un H2RA.</p> <p>Atazanavir 400 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con tenofovir DF y un H2RA.</p> <p>Atazanavir 400 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con tenofovir DF y un H2RA para mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre. No se recomienda atazanavir para mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre que toman atazanavir con tenofovir DF y un H2RA.</p>
Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol y norgestimato o noretindrona	↓etinilestradiol ↑norgestimato  ↑etinilestradiol ↑noretindrona	<p>Usar con precaución si se considera la coadministración de atazanavir o atazanavir/ritonavir con anticonceptivos orales. Si se administra un anticonceptivo oral con atazanavir más ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral contenga al menos 35 mcg de etinilestradiol. Si se administra atazanavir sin ritonavir, el anticonceptivo oral no debe contener más de 30 mcg de etinilestradiol.</p> <p>Los potenciales riesgos incluyen aumentos sustanciales 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 atazanavir o atazanavir/ritonavir con otros anticonceptivos orales hormonales (parche, anillo hormonal o anticonceptivos inyectables) o anticonceptivos orales que contiene progestágenos distintos de noretindrona o norgestimato, o menos de 25 mcg de etinilestradiol, no ha sido estudiada; por lo tanto, se recomienda utilizar métodos alternativos de anticoncepción.</p>
Inmunosupresores: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑inmunosupresores	Se recomienda monitoreo de la concentración terapéutica de estos inmunosupresores cuando se los coadministra con atazanavir.
Beta-agonistas inhalados: Salmeterol	↑salmeterol	No se recomienda la coadministración salmeterol/atazanavir. El uso concomitante puede causar un mayor riesgo de reacciones adversas cardíacas asociadas con salmeterol, incluyendo prolongación de intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Esteroides inhalatorio/nasal:	Atazanavir:	El uso concomitante de propionato de fluticasona y atazanavir (sin

V03

fluticasona	↑ fluticasona  Atazanavir/ritonavir: ↑ fluticasona	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. El uso concomitante de propionato de fluticasona y atazanavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, lo que ocasiona concentraciones séricas reducidas de cortisol. Se conocen efectos corticoesteroides 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 vía intranasal. La coadministración de propionato de fluticasona y atazanavir/ritonavir no se recomienda a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos colaterales corticoesteroides sistémicos.
Antibióticos macrólidos: claritromicina	↑ claritromicina ↓14-OH Claritromicina ↑atazanavir	Las mayores concentraciones de claritromicina pueden conllevar a prolongaciones de QTc, por lo que se debe considerar reducción de dosis de claritromicina al 50% cuando se coadministra con atazanavir. A su vez, 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> .
Opioides: buprenorfina	↑buprenorfina ↑sorbuprenorfina	La coadministración de buprenorfina y atazanavir con o sin ritonavir aumenta la concentración plasmática de buprenorfina y norbuprenorfina. La coadministración de atazanavir/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 atazanavir con ritonavir disminuya las concentraciones plasmáticas de atazanavir. La coadministración de buprenorfina y atazanavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No se recomienda la coadministración atazanavir/buprenorfina sin ritonavir
Inhibidores de PDE5: sildenafil, tadalafilo, vardenafil	↑sildenafil ↑tadalafilo ↑vardenafil	La coadministración puede ocasionar un aumento en las reacciones adversas asociadas al inhibidor de PDE5 tales como: hipotensión, síncope, trastornos visuales y priapismo. Uso de inhibidores de PDE5 para la hipertensión arterial pulmonar (HAP): El uso de sildenafil para tratamiento de HAP esta contraindicado con atazanavir. Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis: -Coadministración de tadalafilo en pacientes que reciben atazanavir: comenzar con 20 mg de tadalafilo una vez por día para los pacientes que recibieron atazanavir durante al menos 1 semana. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad. -Coadministración de atazanavir en pacientes que reciben tadalafilo: evitar el uso de tadalafilo cuando se comienza con atazanavir. Dejar de usar tadalafilo al menos 24hs antes de comenzar con atazanavir. Al menos una semana después de comenzar con atazanavir, reanudar tadalafilo con 20 mg una vez al día y aumenta a 40mg de acuerdo a tolerabilidad. -Uso de inhibidores de PDE5 para la disfunción eréctil: Usar sildenafil con precaución en dosis reducidas de 25 g cada 48 hs con un mayor monitoreo de eventos adversos. Usar tadalafilo con precaución en dosis reducidas de 10 mg cada 72hs con un mayor monitoreo de eventos adversos. -Atazanavir/ritonavir: usar vardenafil con precaución en dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 72 hs con un mayor monitoreo de reacciones adversas. -Atazanavir: usar vardenafil con precaución en dosis reducidas de no mas de 2,5 mg cada 24 hs con un mayor monitoreo de reacciones adversas.
Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol	↓atazanavir	Atazanavir 400 mg o atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg administrado con omeprazol 40 mg una vez al día demostró una disminución de concentraciones plasmáticas de atazanavir. Esto puede ocasionar pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. <i>En pacientes adultos sin tratamiento previo:</i> la dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI) no debe exceder el equivalente a una dosis de 20 mg de omeprazol y administrarse 12hs antes de la dosis de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg <i>En pacientes previamente tratados:</i> no se recomienda el uso de PPI en

V03



**Fármacos sin interacciones observadas con Atazanavir**

No se observaron interacciones significativas cuando atazanavir fue administrado con metadona, fluconazol, paracetamol, atenolol o los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa lamivudina o zidovudina.

**USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS****Población pediátrica**

Atazanavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores que pesen al menos 15 kg. Atazanavir no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 3 meses debido al riesgo de kernicterus. No existe dosis recomendada para atazanavir en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

Todas las contraindicaciones, advertencias y precauciones son aplicables a pacientes pediátricos.

**Fertilidad, embarazo y lactancia***Embarazo*

Existen algunos datos disponibles tanto en humanos como en animales en mujeres embarazadas que indican que Atazanavir no produce malformaciones ni toxicidad. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Se puede considerar el uso de Atazanavir con ritonavir durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Consideraciones de ajuste de dosis:

-Atazanavir debe administrarse con ritonavir en mujeres embarazadas

-Para las mujeres embarazadas, no se requiere ajuste de dosis de atazanavir con las siguientes excepciones:

- Si la mujer embarazada ha sido previamente tratada durante el 2do o 2er trimestre con un antagonista del receptor H2 o tenofovir DF, se recomienda atazanavir 400 mg con ritonavir 100 mg una vez al día.
- No se requiere ajuste de dosis para pacientes posparto. Sin embargo, deben estar estrechamente monitoreadas para detectar eventos adversos, debido a que las exposiciones al atazanavir pueden ser más altas durante los primeros 2 meses posteriores al parto.

*Reacciones adversas maternas:*

Se conocen síndrome de acidosis láctica, hiperlactatemia sintomática en mujeres embarazadas que usaban atazanavir con análogos de nucleósidos, los cuales se asocian a un mayor riesgo de acidosis láctica.

La hiperbilirrubinemia ocurre frecuentemente en pacientes tratados con Atazanavir, incluyendo mujeres embarazadas.

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

*Reacciones adversas fetales/neonatales:*

Todos los niños, incluyendo los recién nacidos expuestos al Atazanavir deben ser monitoreados ante la eventualidad de desarrollar hiperbilirrubinemia severa durante los primeros días de vida.

*Datos en animales:*

No se observó evidencia de mortalidad o teratogenicidad en la cría de animales a niveles de exposición sistémica al fármaco en ratas y conejos superiores a aquellas observadas con la dosis clínica humana (300 mg atazanavir + 100mg ritonavir por día).

*Lactancia*

Se ha detectado Atazanavir en la leche materna. Se recomienda que las madres que reciben tratamiento con Atazanavir no amamenten a sus hijos. Como regla general, se recomienda que las mujeres con

infección por VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.  
En determinados estudios de desarrollo pre y post natal realizados en ratas, el atazanavir causo retardo en el crecimiento neonatal durante la lactancia que fue revertido tras el destete.

#### **Uso geriátrico**

No se recomienda un ajuste de dosis sobre la base de la edad. Se debe tener precaución adecuada en la administración y monitoreo de atazanavir 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.

#### **Edad/Género**

No se conocen diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas debido a la edad o género.

#### **Deterioro de la función renal**

No se recomienda la administración de atazanavir en aquellos pacientes con enfermedades renales terminales sometidos a hemodiálisis.

#### **Deterioro de la función hepática**

No se recomienda la administración de atazanavir en aquellos pacientes con enfermedades hepáticas severas ni tampoco la coadministración atazanavir/ritonavir en ningún estadio de deterioro hepático.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas nombradas a continuación se analizan en mayor detalle en sección *Advertencias y precauciones* del prospecto:

- \*Anormalidades en la conducción cardíaca
- \*Erupción
- \*Hiperbilirrubinemia
- \*Enfermedad renal crónica
- \*Nefrolitiasis y colelitiasis

Entre los pacientes que recibieron Atazanavir 400 mg una vez al día o Atazanavir 300 mg con Ritonavir 100 mg una vez al día, las únicas reacciones adversas de cualquier importancia notificadas con mucha frecuencia con al menos una posible relación con regímenes que contienen Atazanavir y uno o varios INTIs fueron: erupción, náuseas, diarrea, e ictericia. En la mayoría de los casos, la ictericia fue notificada de unos días a unos meses tras el inicio del tratamiento.

#### *Alteraciones de laboratorio*

La alteración de laboratorio notificada con más frecuencia en pacientes que recibieron pautas posológicas de tratamiento conteniendo Atazanavir y uno o más inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos fue el aumento de la bilirrubina total notificada predominantemente como elevación de bilirrubina indirecta [no conjugada] (Grado 1, 2, 3 ó 4). Se observó elevación de bilirrubina total Grado 3 ó 4 (Grado 4).

Otras alteraciones de laboratorio clínicamente significativas (Grado 3 ó 4) notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron pautas posológicas conteniendo Atazanavir y uno o más inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos incluyeron: elevación de creatinquinasa, elevación de alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica-pirúvica sérica (ALT/SGPT), descenso de los neutrófilos, elevación de aspartato aminotransferasa/transaminasa glutámica-oxaloacética sérica (AST/SGOT), y elevación de lipasa. El 2% de los pacientes tratados con Atazanavir experimentaron elevaciones de ALT/AST Grado 3-4 y de bilirrubina total Grado 3-4 de forma simultánea.

#### **Población Pediátrica**

Los pacientes pediátricos entre 6 meses y 18 años de edad, evaluados tuvieron contar con un perfil de seguridad en estos ensayos fue en general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos se notificaron eventos adversos más comúnmente como tos, fiebre, ictericia/ictericia esclerótica, erupción, vómitos, diarrea, cefalea, edema periférico, dolor de extremidades, congestión nasal, dolor orofaríngeo, sibilancias y rinorrea. También se reportó bloqueo auriculoventricular de

V03

segundo grado asintomático.

La alteración de laboratorio notificada más frecuentemente en pacientes pediátricos que recibían Atazanavir fue la elevación de la bilirrubina total ( $\geq 3,2$  mg/dl) neutropenia e hipoglucemia.

### **Otras poblaciones especiales**

#### ***Pacientes coinfectados por virus de hepatitis B y/o C***

Los pacientes coinfectados presentaron mayor probabilidad de aumento de los niveles basales de transaminasas hepáticas que aquellos sin hepatitis viral crónica. No se observaron diferencias en la frecuencia de aumento de bilirrubina entre estos pacientes y aquellos que no presentaban hepatitis viral. La frecuencia de tratamiento para los nuevos casos de hepatitis o elevaciones de transaminasas en pacientes co-infectados fue comparable entre Atazanavir y otros tratamientos antirretrovirales.

#### **Experiencia post-comercialización del producto**

No siempre es posible estimar de modo confiable la frecuencia de los eventos adversos que se nombran a continuación debido a que son informados de manera voluntaria:

- Edema
- Bloqueo AV de segundo grado, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo de rama izquierda, prolongación de intervalo QTc
- Pancreatitis
- Anormalidades en función hepática
- Colelitiasis, colelititis, colestasis
- Diabetes mellitus, hiperglucemia
- Artralgia
- Nefrolitiasis, nefritis intersticial, nefritis intersticial granulomatosa, enfermedad renal crónica
- Alopecia, erupción maculopapular, prurito, angioedema.

### **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

Indicar al paciente que lea la información para el paciente.

Advertir a los pacientes que deben permanecer bajo supervisión de un médico mientras reciben atazanavir. Retrokam no es una cura para la infección del VIH.

#### **Anormalidades en la conducción cardíaca**

Informar a los pacientes de los posibles cambios en el electrocardiograma. Indicar a los pacientes que deben consultar con su médico si experimentan síntomas tales como mareos o aturdimiento.

#### **Reacción dérmica severa**

Se les debe informar a los pacientes que ha habido reportes de reacciones dérmicas graves (síndrome Stevens-Johnson; eritema multiforme y erupciones cutáneas tóxicas) con el uso de atazanavir. Deben discontinuar el uso de Retrokam en caso de desarrollar algún signo o síntoma y someterse de inmediato a evaluación médica.

#### **Hiperbilirrubinemia**

Informar a los pacientes que se han producido elevaciones asintomáticas de la bilirrubina indirecta en pacientes que reciben Retrokam. Puede ir acompañado de color amarillento de la piel o parte blanca del ojo, por lo que se puede considerar una terapia antirretroviral alternativa si el paciente siente preocupaciones en carácter de lo estético.

#### **Enfermedad renal crónica**

Se debe informar a los pacientes que el tratamiento con Retrokam puede conducir a desarrollo de enfermedad renal crónica, y se debe mantener una hidratación adecuada mientras se tomar Retrokam.

#### **Nefrolitiasis y colelitiasis**

Informar a los pacientes que se han reportado casos de cálculos renales y/o cálculos biliares con el uso de Retrokam. Puede ser necesario discontinuar el uso de Retrokam como parte del manejo clínico por los eventos adversos asociados.

V03

### **Interacciones medicamentosas**

Indicar a los pacientes que antes del uso del producto deben informar al medico acerca de los medicamentos que se encuentren usando: medicamento bajo receta, venta libre o de origen vegetal, principalmente la hierba de San Juan.

### **Síndrome de Reconstitución Inmune**

Aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente a su medico de cualquier sintoma de infección, ya que algunos pacientes con infección avanzada por el VIH pueden producirse signos y síntomas de inflamación producida por infecciones previas luego de iniciado el tratamiento anti VIH.

### **Redistribución de grasa**

Junto con la terapia antirretroviral, informar a los pacientes de la posible redistribución o acumulación de grasa corporal, aunque se desconoce la causa y los efectos largo plazo sobre la salud de estas afecciones.

### **Instrucciones de dosificación**

Indicar a los pacientes que tomen Retrokam junto con alimento todos los días y a su vez tomen el otro tratamiento antirretroviral prescrito. Atazanavir debe usarse con otros fármacos antirretrovirales. Avisar a su medico en caso de discontinuar la terapia o alterar la dosis de Retrokam. En caso de saltar una dosis de Retrokam, debe tomarla lo antes posible y luego volver al cronograma habitual. En caso de saltar una dosis, el paciente no debe duplicar la dosis siguiente.

### **Lactancia**

Instruir a las mujeres con infección por VIH 1 que no amamenten ya que puede transmitirse al bebe por leche materna. Retrokam también puede pasar al bebe por leche materna y se desconoce si puede dañar al bebé.

## **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD**

### **Carcinogénesis**

Se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas con atazanavir durante dos años. En el estudio con ratones, se encontraron aumentos relacionados con el fármaco en adenomas hepatocelulares en las hembras que recibieron 360 mg/kg/día.

En el estudio en ratas, no se observó aumento relacionado con el fármaco en la incidencia de tumores con dosis de hasta 1200 mg/kg/día, para las cuales las ABC fueron 1,1 veces (machos) 0 3,9 veces (hembras) aquellas medidas en humanos con la dosis clínica.

### **Mutagénesis**

El atazanavir obtuvo un resultado positivo en un ensayo de clastogenicidad in vitro de linfocitos humanos primarios, en ausencia y en presencia de activación metabólica y un resultado negativo en 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 en ratas.

### **Deterioro de la fertilidad**

No se observaron resultados significativos sobre la fertilidad, apareamiento o desarrollo embrionario temprano en ratas utilizando niveles de exposición sistémica al fármaco.

## **SOBREDOSIS**

La experiencia en humanos de sobredosis aguda con Atazanavir es limitada. Voluntarios sanos han ingerido dosis únicas de hasta 1.200 mg sin que se produjesen efectos indeseables sintomáticos. A dosis altas que pueden provocar exposiciones altas al medicamento, puede observarse ictericia debida a hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) (sin cambios asociados en las pruebas de función hepática) o prolongación del intervalo PR.

El tratamiento de la sobredosis con Atazanavir debe consistir en medidas generales de apoyo, incluyendo monitorización de los signos vitales y electrocardiograma (ECG), y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, debe eliminarse el Atazanavir no absorbido mediante emesis o

V03

lavado gástrico. También puede utilizarse la administración de carbón activo para ayudar a la eliminación del medicamento no absorbido. No hay un antídoto específico para la sobredosis con Atazanavir. Puesto que Atazanavir se metaboliza ampliamente en el hígado y se une intensamente a proteínas, es improbable que la diálisis sea beneficiosa para eliminar una parte importante de este medicamento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 9652-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

**Presentación:**

RETROKAM 200: envases conteniendo 60 capsulas duras.

RETROKAM 300: envases conteniendo 30 y 60 cápsulas duras.

**Conservación:** conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.** Lynch 3461/63, CABA, Argentina  
Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone – Farmacéutico  
Elaboración: Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 y notificarlo a [farmacovigilancia.argentina@grupobiotoscana.com](mailto:farmacovigilancia.argentina@grupobiotoscana.com)”**

Fecha última revisión...../...../.....



GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831

V03



PAPICCIO Cinthia Natalí  
CUIL 27299524243



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**RETROKAM 200**  
**Atazanavir 200 mg**  
**Cápsulas duras**  
**Vía oral**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura de RETROKAM 200 contiene: Atazanavir 200 mg (Como Atazanavir sulfato 227,8 mg)

Excipientes: Lactosa monohidrato, Crospovidona, Estearato de magnesio, Carmoisina E 122, Azul brillante, Dióxido de titanio, Gelatina

**Posología y modo de administración:** ver prospecto adjunto.

**Presentación:** envases conteniendo 60 capsulas duras

**Conservación:** conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone – Farmacéutico

Elaborado en: Av. Brigadier General Juan Manuel de Rosas 2969 (Parque Industrial Suárez), José León Suárez, Partido de Gral San Martín, Provincia de Buenos Aires

**Lote Nro.:**

**Vencimiento:**

  
anmat

GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831

  
anmat

PAPICCIO Cinthia Natalí  
CUIL 27299524243

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**RETROKAM 300**  
**Atazanavir 300 mg**  
**Cápsulas duras**  
Vía Oral

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura de RETROKAM 300 contiene: Atazanavir 300 mg (Como Atazanavir sulfato 341,70 mg)

Excipientes: Lactosa monohidrato, Crospovidona, Estearato de magnesio, Carmoisina E 122, Azul brillante, Dióxido de titanio, Colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), Rojo Ponceau, Gelatina

**Posología y modo de administración:** ver prospecto adjunto.

**Presentación:** envases conteniendo 30 capsulas duras

**Conservación:** conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone – Farmacéutico

Elaborado en: Av. Brigadier General Juan Manuel de Rosas 2969 (Parque Industrial Suárez), José León Suárez, Partido de Gral San Martín, Provincia de Buenos Aires

**Lote Nro.:**

**Vencimiento:**

V03

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**RETROKAM 300**  
**Atazanavir 300 mg**  
**Cápsulas duras**  
Vía oral

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura de RETROKAM 300 contiene: Atazanavir 300 mg (Como Atazanavir sulfato 341,70 mg)

Excipientes: Lactosa monohidrato, Crospovidona, Estearato de magnesio, Carmoisina E 122, Azul brillante, Dióxido de titanio, Colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), Rojo Ponceau, Gelatina

**Posología y modo de administración:** ver prospecto adjunto.

**Presentación:** envases conteniendo 60 capsulas duras

**Conservación:** conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone – Farmacéutico

Elaborado en: Av. Brigadier General Juan Manuel de Rosas 2969 (Parque Industrial Suárez), José León Suárez, Partido de Gral San Martín, Provincia de Buenos Aires

**Lote Nro.:**

**Vencimiento:**



**GUERRERO MEDINA Marcelo**  
CUIL 20327566831



**PAPICCIO Cinthia Natalí**  
CUIL 27299524243



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113





**PROYECTO DE ESTUCHE**

**RETROKAM 200**  
**Atazanavir 200 mg**

**Cápsulas duras**  
Vía Oral

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada cápsula dura de RETROKAM 200 contiene:**

Atazanavir Sulfato	227,80 mg
Lactosa Monohidrato	109,57 mg
Crospovidona	21,03 mg
Estearato de Magnesio	1,60 mg

**Composición de la cápsula**

Carmiosina E 122	0.00624 mg
Azul brillante	0.0364 mg
Dioxido de titanio	0.3861 mg
Gelatina c.s.p	104 mg

V03



Posología: Ver prospecto interno

**Presentación:** envases conteniendo 60 capsulas duras

Conservación: conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone- Farmacéutico

Elaborado en: Av. Brigadier General Juan Manuel de Rosas 2969 (Parque Industrial Suárez), José León Suárez, Partido de Gral San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador secundario: Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires  
Goscor Nova S.A., Av. Pte. Peron 4671, San Martín, Buenos Aires

**Lote Nro:**

**Vencimiento:**



GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831

V03



PAPICCIO Cinthia Natalí  
CUIL 27299524243



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ESTUCHE**

**RETROKAM 300**  
**Atazanavir 300 mg**

**Cápsulas duras**

Vía oral

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada cápsula dura de RETROKAM 300 contiene:**

Atazanavir Sulfato	341,70 mg
Lactosa Monohidrato	164,35 mg
Crospovidona	31,55mg
Estearato de Magnesio	2,40 mg

**Composición de la cápsula**

Carmoisina E 122	0,0078 mg
Azul brillante	0,02886 mg
Dióxido de titanio	0,4975 mg
Gelatina c.s.p.	130 mg
Colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005)	0,0312 mg
Rojo ponceau 4R	0,0572 mg

**Posología:** Ver prospecto interno

**Presentación:** envases conteniendo 30 capsulas duras

**Conservación:** conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”**

***MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS***

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:.....**

V03

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone- Farmacéutico

Elaborado en: Av. Brigadier General Juan Manuel de Rosas 2969 (Parque Industrial Suárez), José León Suárez, Partido de Gral San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador secundario: Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires  
Goscor Nova S.A, Av. Pte. Peron 4671, San Martin, Buenos Aires

**Lote Nro:**

**Vencimiento:**

V03

**PROYECTO DE ESTUCHE**

**RETROKAM 300**  
**Atazanavir 300 mg**

**Cápsulas duras**

Vía oral

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada cápsula dura de RETROKAM 300 contiene:**

Atazanavir Sulfato	341,70 mg
Lactosa Monohidrato	164,35 mg
Crospovidona	31,55mg
Estearato de Magnesio	2,40 mg

**Composición de la cápsula**

Carmoisina E 122	0,0078 mg
Azul brillante	0,02886 mg
Dióxido de titanio	0,4975 mg
Gelatina c.s.p.	130 mg
Colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005)	0,0312 mg
Rojo ponceau 4R	0,0572 mg

**Posología:** Ver prospecto interno

**Presentación:** envases conteniendo 60 capsulas duras

**Conservación:** conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia  
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”**

***MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS  
NIÑOS***

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:.....**

V03

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone- Farmacéutico

Elaborado en: Av. Brigadier General Juan Manuel de Rosas 2969 (Parque Industrial Suárez), José León Suárez, Partido de Gral San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador secundario: Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires  
Goscor Nova S.A., Av. Pte. Peron 4671, San Martín, Buenos Aires

**Lote Nro:**

**Vencimiento:**



GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831

V03



PAPICCIO Cinthia Natalí  
CUIL 27299524243



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 16 DE SEPTIEMBRE DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 7561**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59060**

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

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO LKM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7026

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: RETROKAM 200

Nombre Genérico (IFA/s): ATAZANAVIR

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

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

ATAZANAVIR 200 mg COMO ATAZANAVIR SULFATO 227,8 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA MONOHIDRATO 109,57 mg POLVO  
CROSPROVIDONA 21,03 mg POLVO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,6 mg POLVO  
AZUL BRILLANTE 0,0364 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 0,3861 mg CÁPSULA  
CARMOISINA E 122 0,00624 mg CÁPSULA  
GELATINA CSP 104 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 60 CÁPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AE08

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Acción terapéutica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Retrokam cápsulas está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes a partir de los 6 años de edad, infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana-1 (VIH-1).

Limitaciones de uso: No se recomienda usar Retrokam capsulas en pacientes menores a 3 meses de edad debido al riesgo de kernicterus. El uso de Retrokam/ritonavir en pacientes con experiencia en el tratamiento debe ser guiado por el número de sustituciones/mutaciones basales primarias resistentes al inhibidor de proteasa.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	2243/18	AV. BRIG. GRAL. JUAN MANUEL DE ROSAS 2969	BUENOS AIRES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	2243/18	AV. BRIG. GRAL. JUAN MANUEL DE ROSAS 2969	BUENOS AIRES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

GOSCOR NOVA S.A.	9220/15	AV. PTE. PERÓN 4671	SAN MARTIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RETROKAM 300

Nombre Genérico (IFA/s): ATAZANAVIR

Concentración: 300 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

ATAZANAVIR 300 mg COMO ATAZANAVIR SULFATO 341,7 mg

**Excipiente (s)**

ESFARATO DE MAGNESIO 2,4 mg POLVO  
CARMOISINA E 122 0,0078 mg CÁPSULA  
AZUL BRILLANTE 0,02886 mg CÁPSULA  
DIÓXIDO DE TITANIO 0,4975 mg CÁPSULA  
GELATINA CSP 130 mg CÁPSULA  
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10) (CI 47005) 0,0312 mg CÁPSULA  
ROJO PONCEAU 4R 0,0572 mg CÁPSULA  
LACTOSA MONOHIDRATO 164,35 mg POLVO  
CROSPROVIDONA 31,55 mg POLVO

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 30 Y 60 CÁPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 60, 30

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Aisina**  
Aisina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AE08

\*Acción terapéutica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Retrokam cápsulas está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes a partir de los 6 años de edad, infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana-1 (VIH-1).

Limitaciones de uso: No se recomienda usar Retrokam capsulas en pacientes menores a 3 meses de edad debido al riesgo de kernicterus. El uso de Retrokam/ritonavir en pacientes con experiencia en el tratamiento debe ser guiado por el numero de sustituciones/mutaciones basales primarias resistentes al inhibidor de proteasa.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	2243/18	AV. BRIG. GRAL. JUAN MANUEL DE ROSAS 2969	BUENOS AIRES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	2243/18	AV. BRIG. GRAL. JUAN MANUEL DE ROSAS 2969	BUENOS AIRES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GOSCOR NOVA S.A.	9220/15	AV. PTE. PERÓN 4671	SAN MARTIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000075-15-6



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA