FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atazanavir Teva 200 mg cápsulas duras EFG
Atazanavir Teva 300 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene atazanavir sulfato que corresponde a 200 mg y 300 mg de atazanavir

Excipiente con efecto conocido:
Cada cápsula de 200 mg contiene 89,6 mg de lactosa monohidrato.
Cada cápsula de 300 mg contiene 134,4 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Atazanavir Teva 200 mg cápsulas duras son cápsulas no transparentes de tamaño 0 con una longitud total cerradas de 21,7±0,3 mm con tapa azul y marca 200 en negro en el cuerpo azul. El contenido de la cápsula es polvo amarillo claro.
Atazanavir Teva 300 mg cápsulas duras son cápsulas no transparentes de tamaño 00 con una longitud total cerradas de 23,3±0,3 mm con tapa roja y marca 300 en negro en el cuerpo azul. El contenido de la cápsula es polvo amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Atazanavir cápsulas, coadministrado con una dosis baja de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana-1 (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.2).

En base a los datos clínicos y virológicos disponibles procedentes de pacientes adultos, no se espera beneficio en pacientes con cepas resistentes a múltiples inhibidores de la proteasa (≥ 4 mutaciones IP).

La elección de Atazanavir en pacientes adultos y pediátricos tratados previamente debe basarse en los datos de resistencia viral individual y en el historial de tratamiento de los pacientes (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Posología

Adultos
La dosis recomendada de atazanavir cápsulas es de 300 mg administrados junto con 100 mg de ritonavir una vez al día con comida. Ritonavir se utiliza como un potenciador de la farmacocinética de atazanavir

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

(ver secciones 4.5 y 5.1). (Ver también sección 4.4 Retirada de ritonavir únicamente bajo condiciones restringidas).

Pacientes pediátricos (desde 6 hasta 18 años de edad y al menos 15 kg de peso)
La dosis de atazanavir cápsulas para pacientes pediátricos se basa en el peso corporal como se muestra en la Tabla 1 y no debe superar la dosis recomendada para adultos. Atazanavir cápsulas debe administrarse con ritonavir y debe tomarse con alimentos.

Tabla 1: Dosis para pacientes pediátricos (desde 6 hasta 18 años de edad y al menos 15 kg de peso) para atazanavir cápsulas con ritonavir

Peso Corporal (kg)	**dosis de atazanavir una vez al día**	**dosis de ritonavir una vez al día[a]**
15 hasta menos de 35	200 mg	100 mg
al menos 35	300 mg	100 mg

a Ritonavir cápsulas, comprimidos o solución oral.

Pacientes pediátricos (al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso): Atazanavir polvo oral está disponible para los pacientes pediátricos de al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso (ver la Ficha Técnica de Atazanavir polvo oral). Se recomienda el cambio de Atazanavir polvo oral a Atazanavir cápsulas tan pronto como los pacientes sean capaces de tragar las cápsulas de manera adecuada.

Cuando se haga la transición entre las dos formulaciones, puede ser necesario un cambio de dosis. Consultar la tabla de dosis de la formulación específica (ver la Ficha Técnica de Atazanavir polvo oral).

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis. No se recomienda atazanavir con ritonavir en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
Atazanavir con ritonavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Atazanavir con ritonavir debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Atazanavir con ritonavir no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

En caso de que se retire el ritonavir de la pauta posológica inicial recomendada potenciada con ritonavir (ver sección 4.4), atazanavir sin potenciar se podría mantener en pacientes con insuficiencia hepática leve a una dosis de 400 mg, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada con una dosis reducida de 300 mg una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). Atazanavir sin potenciar no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Embarazo y Posparto
Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo:
Puede que atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg no proporcione suficiente exposición a atazanavir, especialmente cuando la actividad de atazanavir o el régimen en su totalidad puede estar comprometido debido a la resistencia al fármaco. Debido a los datos disponibles limitados y a la variabilidad entre pacientes durante el embarazo, puede considerarse la Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF) para asegurar la exposición adecuada.

Se espera un riesgo de mayor disminución de la exposición a atazanavir cuando atazanavir se administra con medicamentos que reducen su exposición (p. ej. tenofovir disoproxilo o antagonistas de los receptores H_2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Si se necesita tenofovir disoproxilo o un antagonista de los receptores H_2, puede considerarse un aumento de la dosis a 400 mg de atazanavir con 100 mg de ritonavir, con Monitorización Terapéutica de Fármacos (ver secciones 4.6 y 5.2).
- No se recomienda el uso de atazanavir con ritonavir en mujeres embarazadas que estén recibiendo tenofovir disoproxilo y un antagonista de los receptores H_2.

(Ver sección 4.4 Retirada de ritonavir únicamente bajo condiciones restringidas).

Durante el posparto:
Tras una posible disminución de la exposición a atazanavir durante el segundo y tercer trimestre, las exposiciones a atazanavir pueden aumentar durante los primeros dos meses tras el parto (ver sección 5.2). Por lo tanto, las pacientes en posparto deben ser cuidadosamente monitorizadas debido a las reacciones adversas.

- Durante este periodo, las pacientes en posparto deben seguir las mismas recomendaciones de dosis que las pacientes no embarazadas, incluyendo las recomendaciones para la coadministración de medicamentos que afectan a la exposición de atazanavir (ver sección 4.5).

Pacientes pediátricos (menos de 3 meses de edad)
No se debe utilizar atazanavir en niños menores de 3 meses por motivos de seguridad especialmente teniendo en cuenta el riesgo potencial de kernicterus.

Forma de administración
Por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Atazanavir está contraindicado en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2). Atazanavir con ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Administración conjunta con simvastatina o lovastatina (ver sección 4.5).

Combinación con el inhibidor de la PDE5 sildenafilo sólo cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (HPA) (ver sección 4.5). Para la coadministración de sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil ver secciones 4.4 y 4.5.

Administración conjunta con medicamentos que son sustratos de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y que tengan márgenes terapéuticos estrechos (p. ej., quetiapina, lurasidona, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam administrado por vía oral (debe actuarse con precaución cuando se coadministre con midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5), lomitapida y alcaloides del cornezuelo, especialmente, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina) (ver sección 4.5).

Administración conjunta con medicamentos que son inductores potentes del CYP3A4 debido a la posible pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de una posible resistencia (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, apalutamida, encorafenib, ivosidenib, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) (ver sección 4.5).

Administración conjunta con productos que contienen grazoprevir, incluida la combinación a dosis fija de elbasvir/grazoprevir (ver sección 4.5).

Administración conjunta con la combinación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La coadministración de atazanavir con ritonavir a dosis mayores de 100 mg una vez al día no ha sido evaluada clínicamente. El uso de dosis más altas de ritonavir podría alterar el perfil de seguridad de atazanavir (efectos cardíacos, hiperbilirrubinemia) y por lo tanto no está recomendada. Solamente cuando atazanavir con ritonavir se coadministre con efavirenz, podría considerarse un incremento de la dosis de ritonavir hasta 200 mg una vez al día. En este caso, se debe asegurar una estrecha monitorización clínica (ver Interacción con otros medicamentos más adelante).

Pacientes con afecciones coexistentes

Insuficiencia hepática: Atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática y en pacientes con insuficiencia hepática se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas (ver secciones 4.2 y 4.3). No se ha establecido la seguridad y eficacia de atazanavir en pacientes con alteraciones hepáticas significativas coexistentes. Los pacientes con hepatitis crónica B o C tratados con terapia antirretroviral de combinación pueden sufrir un aumento del riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En el caso de terapia antirretroviral concomitante en pacientes que presentan hepatitis B o C, se debe consultar también la información de la Ficha Técnica de estos medicamentos (ver sección 4.8).

Los pacientes con alteraciones hepáticas preexistentes, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan un aumento de la frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral de combinación y deben ser monitorizados según la práctica estándar. Si se observa evidencia de un empeoramiento en la función hepática de estos pacientes, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se recomienda atazanavir en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Prolongación del intervalo QT: En los ensayos clínicos se ha observado que la dosis de atazanavir está relacionada con prolongaciones asintomáticas en el intervalo PR. Se deben administrar con precaución todos los medicamentos capaces de inducir prolongaciones PR. En pacientes con problemas de conducción preexistentes (bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o bloqueo de rama), atazanavir debe usarse con precaución y solamente si el beneficio compensa el riesgo (ver sección 5.1). Cuando atazanavir se administra en asociación con medicamentos que tienen potencial para incrementar el intervalo QT y/o en pacientes con factores de riesgo preexistentes (bradicardia, alargamiento congénito de QT, desequilibrios electrolíticos), se deben tomar precauciones especiales (ver secciones 4.8 y 5.3).

Pacientes hemofílicos: Se han notificado casos de aumentos de hemorragias, que incluyen hemartrosis y hematomas de piel 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 se había 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.

Peso y parámetros metabólicos
Durante el tratamiento antorretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados con el control de la enfermedad y con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

En ensayos clínicos, atazanavir con ritonavir ha demostrado que induce dislipemia en menor proporción que lopinavir con ritonavir tanto en pacientes naïve (Estudio 138) como en pacientes pretratados (Estudio 045) (ver sección 5.1).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Hiperbilirrubinemia
En pacientes que recibieron atazanavir se observaron elevaciones reversibles de bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionadas con la inhibición de UDP-glucuronosil transferasa (UGT) (ver sección 4.8). El aumento de las transaminasas hepáticas que se presentan con bilirrubina elevada en pacientes que reciben atazanavir debe evaluarse para etiologías alternativas. Debe considerarse una terapia antirretroviral alternativa a atazanavir si el paciente está afectado de ictericia o icterus escleral. No se recomienda una reducción de la dosis de atazanavir porque puede provocar una disminución del efecto terapéutico o el desarrollo de resistencia.

Indinavir está también asociado con la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debida a la inhibición de UGT. Las combinaciones de atazanavir e indinavir no han sido estudiadas y la co-administración de estos medicamentos no está recomendada (ver sección 4.5).

Retirada de ritonavir únicamente bajo condiciones restringidas
El tratamiento estándar recomendado es atazanavir potenciado con ritonavir, que asegura los parámetros farmacocinéticos óptimos y el nivel de supresión virológica.
No se recomienda la retirada de ritonavir de la pauta posológica potenciada de atazanavir, pero se puede considerar en pacientes adultos a la dosis de 400 mg una vez al día con alimentos únicamente bajo las siguientes condiciones restringidas combinadas:
- ausencia de fracaso virológico previo
- carga viral indetectable durante los últimos 6 meses bajo la pauta posológica actual
- cepas víricas que no contengan mutaciones del VIH asociadas a resistencia (RAMs) a la pauta posológica actual.

Atazanavir administrado sin ritonavir no se debe considerar en pacientes tratados con una pauta que incluya tenofovir disoproxilo ni con otra medicación concomitante que reduzca la biodisponibilidad de atazanavir (ver sección 4.5 En caso de retirada de ritonavir de la pauta posológica recomendada de atazanavir potenciado) o en caso de que se perciba un mal cumplimiento.

Atazanavir administrado sin ritonavir no se debe utilizar en pacientes embarazadas, dado que puede dar lugar a niveles subóptimos de especial preocupación para la infección de la madre y la transmisión vertical.

Colelitiasis
Se han notificado casos de colelitiasis en pacientes tratados con atazanavir (ver sección 4.8). 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 colelitiasis.

Enfermedad renal crónica
Se ha notificado enfermedad renal crónica en pacientes infectados por VIH tratados con atazanavir, con o sin ritonavir, durante la vigilancia poscomercialización. Un amplio estudio observacional prospectivo ha mostrado una asociación entre un aumento de la incidencia de la enfermedad renal crónica y la exposición acumulada a un tratamiento que contiene atazanavir/ritonavir en pacientes infectados por VIH con una TFGe inicialmente normal. Esta asociación se observó independientemente de la exposición a tenofovir disoproxilo. Se deben realizar controles regulares de la función renal de los pacientes durante la duración del tratamiento (ver sección 4.8).

Nefrolitiasis
Se han notificado casos de nefrolitiasis en pacientes tratados con atazanavir (ver sección 4.8). Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron complicaciones. En algunos casos, la nefrolitiasis se ha asociado con fallo renal agudo o insuficiencia renal. Se debe considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de nefrolitiasis.

Síndrome de Reconstitución Inmune

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC), 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 jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y 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.

Osteonecrosis
Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes que presentan infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Rash y síndromes asociados
Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en 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 por las reacciones cutáneas. Debe discontinuarse atazanavir si se desarrolla erupción grave.

Los mejores resultados en el manejo de estos acontecimientos son el diagnóstico temprano y la interrupción inmediata del medicamento sospechoso. Si el paciente desarrolla SSJ o DRESS asociados al uso de atazanavir, no puede reiniciarse el tratamiento con atazanavir.

Interacciones con otros medicamentos
No se recomienda la combinación de atazanavir con atorvastatina (ver sección 4.5).

No se recomienda la coadministración de atazanavir con nevirapina o efavirenz (ver sección 4.5).
Si se requiere la coadministración de atazanavir con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI), podría considerarse un aumento de la dosis tanto de atazanavir como de ritonavir hasta 400 mg y 200 mg, respectivamente, en combinación con efavirenz, junto con una estrecha monitorización clínica.

Atazanavir se metaboliza principalmente por el CYP3A4. No se recomienda la coadministración de atazanavir y medicamentos que inducen el CYP3A4 (ver sección 4.5).

Inhibidores de la PDE5 utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil: se debe tener especial precaución cuando se prescriban inhibidores de la PDE5 (sildenafilo, tadalafilo, o vardenafilo) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben atazanavir. Se espera que la coadministración de atazanavir con estos medicamentos aumente considerablemente sus concentraciones y puede producir reacciones adversas asociadas a la PDE5 como hipotensión, cambios en la visión y priapismo (ver sección 4.5).

No se recomienda la coadministración de voriconazol y atazanavir con ritonavir, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol.

En la mayoría de los pacientes, se espera una reducción en las exposiciones a voriconazol y atazanavir. En un pequeño número de pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se esperan exposiciones a voriconazol significativamente aumentadas (ver sección 4.5).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se recomienda el uso concomitante de atazanavir /ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5).

El uso concomitante de salmeterol y atazanavir puede producir un aumento de los efectos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol. No se recomienda la coadministración de salmeterol y atazanavir (ver sección 4.5).

La absorción de atazanavir puede reducirse en situaciones donde el pH gástrico esté aumentado independientemente de la causa.

No se recomienda la coadministración de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es inevitable, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica en combinación con un incremento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; y controlar que las dosis de los inhibidores de la bomba de protones sean comparables y no excedan de 20 mg de omeprazol.

La coadministración de atazanavir con otros anticonceptivos hormonales o anticonceptivos orales que contengan progestágenos distintos de norgestimato o noretindrona no ha sido estudiada y por lo tanto debe evitarse (ver sección 4.5).

Población pediátrica

Seguridad
La prolongación del intervalo PR asintomática fue más frecuente en pacientes pediátricos que en adultos. Se notificaron bloqueos AV asintomáticos de primer y segundo grado en pacientes pediátricos (ver sección 4.8). Debe utilizarse con precaución con medicamentos de los que se conoce que inducen prolongación del intervalo PR. En pacientes pediátricos con problemas de conducción cardíaca preexistentes (bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o bloqueo de rama), atazanavir
debe utilizarse con precaución y sólo si los beneficios superan los riesgos. Se recomienda la monitorización cardíaca basada en la presencia de hallazgos clínicos (p. ej., bradicardia).

Eficacia
Atazanavir/ritonavir no es eficaz en cepas víricas que contengan múltiples mutaciones de resistencia.

Excipientes
Lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando atazanavir y ritonavir se coadministran, el perfil de interacción del metabolismo de ritonavir puede predominar porque ritonavir es un inhibidor del CYP3A4 más potente que atazanavir. Debe consultarse la Ficha Técnica de ritonavir antes de iniciar la terapia con la combinación de atazanavir y ritonavir.

Atazanavir se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático CYP3A4, al que inhibe. Por lo tanto, atazanavir está contraindicado con otros medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que tengan un margen terapéutico estrecho: quetiapina, lurasidona, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam administrado por vía oral, lomitapida y alcaloides ergóticos, especialmente ergotamina y dihidroergotamina (ver sección 4.3).
Está contraindicada la administración concomitante de atazanavir con productos que contienen grazoprevir, incluida la combinación a dosis fija de elbasvir/grazoprevir debido al aumento de las concentraciones

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

plasmáticas de grazoprevir y elbasvir y un posible aumento del riesgo de elevaciones de ALT asociadas con concentraciones de grazoprevir aumentadas (ver sección 4.3). Está contraindicada la administración concomitante de atazanavir con la combinación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir debido al aumento potencial del riesgo de incremento de ALT debido a un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir (ver sección 4.3).

Otras interacciones
Las interacciones entre atazanavir y otros medicamentos se describen en la tabla siguiente ("↑" indica aumento, "↓" disminución, "↔" sin cambio). Si están disponibles, se incluyen entre paréntesis los intervalos de confianza (IC) del 90%. Los estudios presentados en la Tabla 2 se realizaron en sujetos sanos a menos que se especifique lo contrario. Es importante conocer que muchos estudios se realizaron con atazanavir sin potenciar, que no es el régimen recomendado de atazanavir (ver sección 4.4).
Si la retirada de ritonavir está justificada por razones médicas bajo condiciones restringidas (ver sección 4.4), se debe prestar atención especial a las interacciones de atazanavir que puedan diferir de la terapia en ausencia de ritonavir (ver información tras la Tabla 2).

Las interacciones entre atazanavir y otros medicamentos, incluidos aquellos para los que está contraindicada la administración conjunta, se describen en la tabla siguiente:

Tabla 2: Interacciones entre atazanavir y otros medicamentos

Medicamentos por área terapéutica	**Interacción**	**Recomendaciones en relación a la coadministración**
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
Grazoprevir 200 mg una vez al día (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C_{min} ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Las concentraciones de grazoprevir aumentaron mucho cuando se administró conjuntamente con atazanavir/ritonavir.	La administración conjunta de atazanavir y elbasvir/grazoprevir está contraindicada debido a un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de grazoprevir y un posible aumento asociado en el riesgo de elevaciones de ALT (ver sección 4.3).
Elbasvir 50 mg una vez al día (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%)	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Elbasvir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%) Las concentraciones de elbasvir aumentaron cuando se administró conjuntamente con atazanavir/ritonavir.	
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg dosis única* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una vez al día)	Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}:↑29% (↑9% ↑52%) Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Los límites para ausencia de interacción farmacocinética son 70-143% No se ha estudiado el efecto sobre la exposición de atazanavir y ritonavir. Esperado: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir El mecanismo de interacción entre atazanavir /ritonavir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir es la inhibición de OATP1B, P-gp, y CYP3A.	Se espera que la administración de forma concomitante de atazanavir con productos que contienen voxilaprevir aumente las concentraciones de voxilaprevir. No se recomienda la administración de forma concomitante de atazanavir con productos que contienen voxilaprevir.
Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg una vez al día (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una vez al día*)	Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%) * Se informa del efecto de atazanavir y ritonavir en la primera dosis de glecaprevir y pibrentasvir.	Está contraindicada la administración concomitante de atazanavir con glecaprevir/pibrentasvir debido al aumento potencial en el riesgo de incremento de ALT debido a un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir (ver sección 4.3)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

ANTIPLAQUETARIOS		
Ticagrelor	El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	No se recomienda la administración conjunta de atazanavir con ticagrelor debido al posible aumento de la actividad antiplaquetaria de ticagrelor.
Clopidogrel	El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	No se recomienda la administración conjunta con clopidogrel debido a la posible reducción de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.
Prasugrel	El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	No es necesario ajustar la dosis cuando se administra prasugrel con atazanavir de forma conjunta (con o sin ritonavir).
ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la proteasa: No se ha estudiado la coadministración de atazanavir/ritonavir y otros inhibidores de la proteasa pero sería de esperar un aumento de la exposición a otros inhibidores de la proteasa. Por lo tanto, no se recomienda esta coadministración.		
Ritonavir 100 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día) Estudios realizados en pacientes infectados por VIH.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)* * En un análisis combinado, se comparó atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg (n=33) con atazanavir 400 mg sin ritonavir (n=28). El mecanismo de interacción entre atazanavir y ritonavir es la inhibición del CYP3A4.	Se utiliza 100 mg de ritonavir una vez al día como potenciador de la farmacocinética de atazanavir.
Indinavir	Indinavir está asociado con hiperbilirrubinemia indirecta no conjugada, debido a la inhibición de UGT.	No se recomienda la coadministración de atazanavir e indinavir (ver sección 4.4).
Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
Lamivudina 150 mg dos veces al día + zidovudina 300 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de lamivudina y zidovudina.	En base a estos datos y porque no se espera que ritonavir tenga un impacto significativo en la farmacocinética de los INTIs, la coadministración de estos medicamentos y atazanavir no se espera que altere significativamente la exposición de los medicamentos coadministrados.
Abacavir	No se espera que la coadministración de abacavir y atazanavir altere significativamente la exposición de abacavir.	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Didanosina (comprimidos tamponados) 200 mg/estavudina 40 mg, ambos en dosis única (atazanavir 400 mg dosis única)	Atazanavir, administración simultánea con ddI+d4T (en ayunas) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, dosificado 1 hora después de ddI+d4T (en ayunas) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Las concentraciones de atazanavir disminuyeron en gran medida cuando se coadministró con didanosina (comprimidos tamponados) y estavudina. El mecanismo de interacción es la reducción de la solubilidad de atazanavir con un incremento de pH relacionado con la presencia de un agente anti-ácido en los comprimidos tamponados de didanosina. No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de didanosina y estavudina.	La didanosina debe administrarse en ayunas 2 horas después de que atazanavir/ritonavir se administre con comida. No se espera que la coadministración de estavudina con atazanavir altere significativamente la exposición de estavudina.
Didanosina (cápsulas gastrorresistentes) 400 mg dosis única (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Didanosina (con comida) Didanosine AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosine C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosine C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir cuando se administró con didanosina gastrorresistente, pero la administración con comida disminuyó las concentraciones de didanosina.	
Tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día) 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato es equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo. Estudios realizados en	Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)* * En un análisis combinado de varios ensayos clínicos, se comparó atazanavir/ritonavir 300/100 mg coadministrados con tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg (n= 39) con atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n= 33). La eficacia de atazanavir/ritonavir en combinación con tenofovir	Cuando se administra de forma conjunta con tenofovir disoproxilo fumarato, se recomienda que atazanavir 300 mg se administre con ritonavir 100 mg y con tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg (todo como una dosis única con la comida).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pacientes infectados por VIH	disoproxilo fumarato en pacientes pretratados se ha demostrado en el ensayo clínico 045 y en el tratamiento de pacientes naive en el ensayo clínico 138 (ver secciones 4.8 y 5.1). Se desconoce el mecanismo de interacción entre atazanavir y tenofovir disoproxilo fumarato.	
Tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día) 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato es equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo.	Tenofovir disoproxilo fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir disoproxilo fumarato C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir disoproxilo fumarato C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo fumarato, incluyendo alteraciones renales.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)		
Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*	No se recomienda la coadministración de efavirenz y atazanavir (ver sección 4.4)
Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 200 mg una vez al día)	Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir $_{Cmin}$ ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día durante la tarde sin efavirenz. Esta disminución de la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de la interacción efavirenz/atazanavir es la inducción del CYP3A4. ** Basado en una comparación histórica.	
Nevirapina 200 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día) Estudio realizado en pacientes infectados por VIH	Nevirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC ↓19% (↓35%	No se recomienda la coadministración de nevirapina y atazanavir (ver sección 4.4)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	↑2%)* Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%)* * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg sin nevirapina. Esta disminución en la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de la interacción nevirapina/atazanavir es la inducción del CYP3A4.	
Inhibidores de la Integrasa		
Raltegravir 400 mg dos veces al día (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC↑ 41% Raltegravir C_{max}↑ 24% Raltegravir C_{12h}↑ 77% El mecanismo es inhibición de la UGT1A1.	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	Claritromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Claritromicina C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Claritromicina C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH claritromicina 14-OH claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritromicina C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritromicina C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) La reducción de dosis de claritromicina puede originar concentraciones subterapéuticas de 14-OH claritromicina. El mecanismo de la interacción claritromicina /atazanavir es la inhibición del CYP3A4.	En relación a la reducción de dosis no se pueden hacer recomendaciones; por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se coadministre atazanavir con claritromicina.
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir.	Deben administrarse con precaución ketoconazol e itraconazol con atazanavir/ritonavir, no se recomiendan dosis elevadas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Itraconazol	Itraconazol, como ketoconazol, es un fuerte inhibidor así como un sustrato del CYP3A4. En base a los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa potenciados y ketoconazol, donde el AUC de ketoconazol mostró un aumento de 3 veces, es de esperar que atazanavir/ ritonavir aumente las concentraciones de ketoconazol o itraconazol.	de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día)
Voriconazol 200 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día) Sujetos con al menos un alelo CYP2C19 funcional.	Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%) En la mayoría de los pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se espera una reducción en las exposiciones a voriconazol y atazanavir.	No se recomienda la coadministración de voriconazol y atazanavir con ritonavir a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver sección 4.4). Cuando se requiera tratamiento con voriconazol, se debe determinar, si es posible, el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Por lo tanto, si la combinación es inevitable, las recomendaciones según el status del CYP2C19 son las siguientes: - en pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica por la pérdida de eficacia tanto de voriconazol (signos clínicos) como de atazanavir (respuesta virológica). - en pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica y de laboratorio por las reacciones adversas asociadas a voriconazol. Si no es posible realizar la determinación del genotipo, debe realizarse una completa monitorización de la seguridad y eficacia.
Voriconazol 50 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día) Sujetos sin un alelo CYP2C19 funcional.	Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1.020%) Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%) En un pequeño número de pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	esperan exposiciones a voriconazol significativamente aumentadas.	
Fluconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 300 mg and ritonavir 100 mg una vez al día)	Las concentraciones de atazanavir y fluconazol no se modificaron significativamente cuando atazanavir/ ritonavir se coadministró con fluconazol.	No se necesitan ajustes de dosis para fluconazol y atazanavir.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina 150 mg dos veces a la semana (atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día)	Rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutina C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutina C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%)** 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)** 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%)** ** Cuando se comparó con rifabutina 150 mg una vez al día sola. Rifabutina total y 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑119% (↑78% ↑169%). En estudios previos, la farmacocinética de atazanavir no fue alterada por rifabutina.	Cuando se administra con atazanavir, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo Lunes-Miércoles-Viernes). Se deberá asegurar un aumento de la monitorización por las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveitis debido a un aumento esperado en la exposición a rifabutina. Se recomienda una posterior reducción de dosis de rifabutina a 150 mg dos veces a la semana en los días establecidos para los pacientes que no toleren dosis de 150 mg 3 veces por semana. Debe tenerse en cuenta que la dosis dos veces a la semana de 150 mg podría no aportar una exposición óptima a rifabutina y por tanto conduciendo a un riesgo de resistencia a rifamicina y al fracaso del tratamiento. No se necesita ajuste de dosis para atazanavir.
Rifampicina	La rifampicina es un inductor potente del CYP3A4 y se ha demostrado que causa una disminución del 72% en el AUC de atazanavir, lo que puede producir fracaso virológico y desarrollo de resistencias. Durante los intentos para superar la disminución de la exposición mediante un aumento de la dosis de atazanavir u otros inhibidores de la proteasa con ritonavir, se ha observado una alta frecuencia de reacciones hepáticas.	La administración concomitante de rifampicina y atazanavir está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIPSICÓTICOS		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Quetiapina	Se espera un aumento de las concentraciones de quetiapina, debido a la inhibición del CYP3A4 por atazanavir.	La coadministración de quetiapina con atazanavir está contraindicada ya que atazanavir puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede llevar a coma (ver sección 4.3).
Lurasidona	Atazanavir puede aumentar los niveles plasmáticos de lurasidona debido a la inhibición del CYP3A4.	La administración conjunta de lurasidona con atazanavir está contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con lurasidona (ver sección 4.3).
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
Antagonistas de receptores H2		
Sin Tenofovir disoproxilo		
En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a la dosis recomendada de 300/100 mg una vez al día		**Para pacientes que no estén tomando tenofovir disoproxilo ,** si se coadministra atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg y antagonistas de receptores-H_2, no se debe superar una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces al día. Si fuese necesaria una dosis mayor de un antagonista de receptor-H_2 (p. ej. 40 mg de famotidina dos veces al día o equivalente) puede considerarse un aumento de la dosis de atazanavir/ritonavir desde 300/100 mg hasta 400/100 mg.
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C_{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C_{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C_{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
En voluntarios sanos con atazanavir/ritonavir a una dosis aumentada de 400/100 mg una vez al día		
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C_{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Con Tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg una vez al día (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo)		
En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a la dosis recomendada de 300/100 mg una vez al día		**Para pacientes que estén tomando tenofovir disoproxilo fumarato,** si se coadministra atazanavir/ritonavir con tenofovir disoproxilo fumarato y un antagonista de receptor-H_2, se recomienda un aumento de la dosis de atazanavir hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe superar una dosis equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día.
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C_{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C_{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C_{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C_{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a una dosis aumentada de 400/100 mg una vez al día		
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)*	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Atazanavir C_{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C_{min} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15)* * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día y tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg todos como dosis única con comida. Si se comparase con atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg *sin tenofovir disoproxilo fumarato*, se esperaría que las concentraciones de atazanavir disminuyesen adicionalmente alrededor de un 20%. El mecanismo de interacción es un descenso de la solubilidad de atazanavir en la misma medida que el pH intragástrico aumenta con los bloqueantes H_2.	
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol 40 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (am): 2 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	No se recomienda la coadministración de atazanavir con ritonavir e inhibidores de la bomba de protones. Si la combinación se considera inevitable, se recomienda una estrecha monitorización clínica en combinación con un aumento de la dosis de atazanavir hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir; no deben superarse las dosis de inhibidor de la bomba de protones comparables a 20 mg de omeprazol (ver sección 4.4).
Omeprazol 20 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (am): 1 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%)* * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día. El descenso en AUC, C_{max}, y C_{min} no se mitigó cuando una dosis aumentada de atazanavir/ritonavir (400/100 mg una vez al día) se	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	separó temporalmente del omeprazol 12 horas. Aunque no ha sido estudiado, se esperan resultados similares con otros inhibidores de la bomba de protones. Este descenso en la exposición a atazanavir podría causar un impacto negativo en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de interacción es un descenso de la solubilidad de atazanavir en la misma medida que el pH intragástrico aumenta con los inhibidores de la bomba de protones.	
Antiácidos		
Antiácidos y medicamentos que contienen tampones	Las concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir pueden ser la consecuencia del incremento del pH gástrico si se administran antiácidos, incluyendo medicamentos tamponados, con atazanavir.	Atazanavir debe administrarse 2 horas antes o 1 hora después de los antiácidos o medicamentos tamponados.
ANTAGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR-ALFA 1		
Alfuzosina	Posible aumento de las concentraciones de alfuzosina que puede producir hipotensión. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	La coadministración de alfuzosina con atazanavir está contraindicada (ver sección 4.3)
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orales de acción directa (ACODs)		
Apixaban **Rivaroxaban**	Posible aumento de las concentraciones de apixaban y rivaroxaban, lo que puede llevar a un aumento del riesgo de sangrado. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 y la gp-P por atazanavir/ritonavir. Ritonavir es un fuerte inhibidor del CYP3A4 y la gp-P. Atazanavir es un inhibidor del CYP3A4. La inhibición potencial de la gp-P por atazanavir es desconocida y no puede descartarse.	No se recomienda la administración conjunta de apixaban o rivaroxaban y atazanavir con ritonavir.
Dabigatran	Posible aumento de las concentraciones de dabigatran, lo que puede llevar a un aumento del riesgo de sangrado. El mecanismo de interacción es la inhibición de la gp-P.	No se recomienda la administración conjunta de dabigatran y atazanavir con ritonavir.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Ritonavir es un fuerte inhibidor de la gp-P. La inhibición potencial de la gp-P por atazanavir es desconocida y no puede descartarse.	
Edoxaban	Posible aumento de las concentraciones de edoxaban, lo que puede llevar a un aumento del riesgo de sangrado. El mecanismo de interacción es la inhibición de la gp-P por atazanavir/ritonavir. Ritonavir es un fuerte inhibidor de la gp-P. La inhibición potencial de la gp-P por atazanavir es desconocida y no puede descartarse.	Se debe tener precaución cuando se utilice edoxaban con atazanavir. Consulte las secciones 4.2 y 4.5 de la ficha técnica de edoxaban en lo relativo a la recomendación posológica apropiada de edoxaban cuando se administre de forma conjunta con inhibidores de la gp-P.
Antagonistas de la vitamina K		
Warfarina	La coadministración con atazanavir tiene el potencial aumentar o disminuir las concentraciones de warfarina.	Se recomienda monitorizar estrechamente el Índice Internacional Normalilzado (INR) durante el tratamiento con atazanavir, especialmente al inicio del tratamiento.
ANTIEPILÉPTICOS		
Carbamazepina	Atazanavir puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina debido a la inhibición del CYP3A4. Debido al efector inductor de carbamazepina, no se puede descartar una reducción en la exposición a atazanavir.	Carbamazepina en combinación con atazanavir (con o sin ritonavir) está contraindicado debido al riesgo de pérdida de respuesta virológica y al desarrollo de resistencia (ver sección 4.3). Debe realizarse una estrecha monitorización de la respuesta virológica del paciente.
Fenitoína, fenobarbital	Ritonavir puede disminuir los niveles plasmáticos de fenitoína y/o fenobarbital debido a la inducción del CYP2C9 y CYP2C19. Debido al efecto inductor de fenitoína/fenobarbital, no se puede descartar una reducción en la exposición a atazanavir.	Fenobarbital y fenitoína en combinación con atazanavir (con o sin ritonavir) está contraindicado debido al riesgo de pérdida de respuesta virológica y al desarrollo de resistencia (ver sección 4.3). Debe realizarse una estrecha monitorización de la respuesta virológica del paciente.
Lamotrigina	La coadministración de lamotrigina y atazanavir /ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lamotrigina debido a la inducción de la UGT1A4.	Lamotrigina debe utilizarse con precaución en combinación con atazanavir /ritonavir. Si es necesario, monitorizar las concentraciones de lamotrigina y ajustar la dosis en consecuencia.
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOSUPRESORES		
Antineoplásicos		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Apalutamida	El mecanismo de interacción es la inducción del CYP3A4 por la apalutamida y la inhibición del CYP3A4 por atazanavir/ritonavir.	La administración conjunta con atazanavir (con o sin ritonavir) está contraindicada debido a la posible disminución de la concentración plasmática de atazanavir y ritonavir con la consiguiente pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a la clase de inhibidores de la proteasa (ver sección 4.3). Además, la concentración sérica de apalutamida puede aumentar cuando se administra conjuntamente con atazanavir/ritonavir, lo que podría provocar acontecimientos adversos graves, incluyendo convulsiones.
Encorafenib	El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	La administración conjunta de encorafenib con atazanavir (con o sin ritonavir) está contraindicada debido a la posible pérdida de respuesta virológica y al desarrollo de resistencia, aumento de la concentración plasmática de encorafenib y el consiguiente riesgo de acontecimientos adversos graves como la prolongación del intervalo QT (ver sección 4.3).
Ivosidenib	El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	La administración conjunta de ivosidenib con atazanavir (con o sin ritonavir) está contraindicada debido a la posible pérdida de respuesta virológica y al desarrollo de resistencia, aumento de la concentración plasmática de ivosidenib y el consiguiente riesgo de acontecimientos adversos graves como la prolongación del intervalo QT (ver sección 4.3).
Irinotecan	Atazanavir inhibe la UGT y puede interferir con el metabolismo del irinotecan, produciendo un incremento de la toxicidad de irinotecan.	Si atazanavir se coadministra con irinotecan, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por las reacciones adversas relacionadas con irinotecan.
Inmunosupresores		
Ciclosporina **Tacrolimus** **Sirolimus**	Las concentraciones de estos inmunosupresores pueden incrementarse cuando se coadministran con atazanavir debido a la inhibición del CYP3A4.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos medicamentos hasta que los niveles plasmáticos se hayan estabilizado.
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Antiarrítmicos		

Amiodarona, **Lidocaína sistémica,** **Quinidina**	Las concentraciones de estos antiarrítmicos pueden incrementarse cuando se coadministran con atazanavir. El mecanismo de interacción de la amiodarona o de la lidocaína sistémica/atazanavir es la inhibición del CYP3A. La quinidina tiene un margen terapéutico estrecho y está contraindicada debido a la inhibición potencial del CYP3A por atazanavir.	Se deben tomar precauciones y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica. El uso concomitante de quinidina está contraindicado (ver sección 4.3).
Bloqueantes de los canales de calcio		
Bepridil	Atazanavir no debe utilizarse en combinación con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho.	La coadministración con bepridil está contraindicada (ver sección 4.3)
Diltiazem 180 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%) No se observó un efecto significativo en las concentraciones de atazanavir. Hubo un aumento del intervalo máximo del PR comparado con atazanavir solo. No se ha estudiado la coadministración de diltiazem y atazanavir/ritonavir. El mecanismo de la interacción diltiazem/atazanavir es la inhibición del CYP3A4.	Se recomienda una reducción de la dosis inicial de diltiazem hasta un 50%, con los ajustes adicionales si fuesen necesarios y la monitorización electrocardiográfica.
Verapamilo	Las concentraciones séricas de verapamilo pueden estar aumentadas por atazanavir debido a la inhibición del CYP3A4.	Debe tenerse precaución cuando se coadministra verapamilo con atazanavir.
CORTICOSTEROIDES		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Dexametasona y otros corticosteroides (todas las vías de administración)	La administración conjunta con dexametasona u otros corticosteroides que inducen el CYP3A puede provocar la pérdida del efecto terapéutico de atazanavir y el desarrollo de resistencia a atazanavir y/o ritonavir. Se deben considerar corticosteroides alternativos. El mecanismo de interacción es la inducción del CYP3A4 por dexametasona y la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	La administración conjunta con corticosteroides (todas las vías de administración) que son metabolizados por el CYP3A, particularmente para uso a largo plazo, puede aumentar el riesgo de desarrollo de efectos sistémicos de los corticosteroides incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Se debe considerar el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo de efectos sistémicos de los corticosteroides. Para la administración conjunta de corticosteroides sensibles a la inhibición del CYP3A administrados por vía cutánea, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto del corticosteroide para la condición o los usos que aumentan su absorción sistémica.
Fluticasona propionato intranasal 50 µg 4 veces al día durante 7 días (ritonavir 100 mg cápsulas dos veces al día) y **Corticosteroides inhalados/nasales**	Los niveles plasmáticos de fluticasona propionato aumentaron significativamente, mientras que los niveles intrínsecos de cortisol disminuyeron aproximadamente un 86% (90% intervalo de confianza 82-89%). Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal en pacientes a los que se administró conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; esto podría ocurrir también con otros corticosteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A como budesonida. Todavía se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4. Se espera que el uso concomitante de atazanavir (con o sin ritonavir) y otros corticosteroides inhalados/nasales produzca los	No se recomienda la coadministración de atazanavir/ritonavir y estos glucocorticoides metabolizados por CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides (ver sección 4.4). Debe considerarse una reducción de la dosis de los glucocorticoides con una monitorización estrecha de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide que no sea sustrato del CYP3A4 (p.ej. beclometasona). Además en caso de retirada del glucocorticoide, puede requerirse una reducción progresiva de la dosis durante un mayor periodo de tiempo. El uso concomitante de los corticosteroides inhalados/nasales y atazanavir (con o sin ritonavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides inhalados/nasales. Utilizar con precaución. Considere alternativas a los corticosteroides inhalados/nasales, particularmente para uso a largo plazo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	mismos efectos.	
DISFUNCIÓN ERÉCTIL		
Inhibidores PDE5		
Sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo	El sildenafilo, tadalafilo, y vardenafilo se metabolizan mediante el CYP3A4. La coadministración con atazanavir puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los efectos adversos asociados a la PDE5, incluyendo hipotensión, cambios en la visión y priapismo. El mecanismo de esta interacción es la inhibición del CYP3A4.	Los pacientes deben ser advertidos sobre estos posibles efectos adversos cuando se utilizan inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil con atazanavir (ver sección 4.4). Ver también HIPERTENSIÓN PULMONAR ARTERIAL en esta tabla para mayor información en relación a la coadministración de atazanavir con sildenafilo.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GnRH)		
Elagolix	El mecanismo de interacción es el aumento previsto de la exposición a elagolix en presencia de inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	No se recomienda el uso concomitante de elagolix 200 mg dos veces al día con atazanavir (con o sin ritonavir) durante más de 1 mes debido al riesgo potencial de acontecimientos adversos como pérdida ósea y aumento de los niveles de transaminasas hepáticas. Limite el uso concomitante de elagolix 150 mg una vez al día con atazanavir (con o sin ritonavir) a 6 meses.
INHIBIDORES DE LA CINASA		
Fostamatinib	El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	El uso concomitante de fostamatinib con atazanavir (con o sin ritonavir) puede aumentar la concentración plasmática de R406, el metabolito activo de fostamatinib. Controle las toxicidades de la exposición a R406 que resulten en acontecimientos adversos relacionados con la dosis, como hepatotoxicidad y neutropenia. Puede ser necesario reducir la dosis de fostamatinib.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS MEDICINALES		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	Puede esperarse que la utilización concomitante de la hierba de San Juan con atazanavir origine una reducción significativa de los niveles plasmáticos de atazanavir. Este efecto puede deberse a una inducción del CYP3A4. Hay riesgo de pérdida de efecto terapéutico y de desarrollo de resistencia (ver sección 4.3).	Está contraindicada la coadministración de atazanavir con productos que contengan hierba de San Juan.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimato (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Etinilestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimato AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimato C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimato C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Mientras que la concentración de etinilestradiol se incrementó con atazanavir administrado sólo, debido a la inhibición tanto de UGT como de CYP3A4 por atazanavir, el efecto neto de atazanavir/ritonavir es un descenso en los niveles de etinilestradiol debido al efecto inductor de ritonavir. El incremento en la exposición a un progestágeno, puede producir efectos secundarios relacionados (p.ej. resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y pequeños sangrados vaginales) afectando posiblemente al cumplimiento del tratamiento.	Si un anticonceptivo oral se administra con atazanavir /ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral contenga como mínimo 30 µg de etinilestradiol y que al paciente se le recuerde el cumplimiento estricto con el regimen de dosificación del anticonceptivo. La coadministración de atazanavir /ritonavir con otros anticonceptivos hormonales o anticonceptivos orales que contengan progestágenos distintos de norgestimato no ha sido estudiada y por lo tanto debe evitarse. Se recomienda un método alternativo fiable de anticoncepción.
Etinilestradiol 35 µg + noretindrona (atazanavir 400 mg una vez al día)	Etinilestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiol Cmax ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiol Cmin ↑91% (↑57% ↑133%) Noretindrona AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrona Cmax ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrona Cmin ↑262%	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	(↑157% ↑409%) El incremento en la exposición a un progestágeno, puede producir efectos adversos relacionados (p.ej. resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y pequeños manchados vaginales) afectando posiblemente al cumplimiento del tratamiento.	
AGENTES QUE MODIFICAN EL CONTENIDO LIPÍDICO		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Simvastatina **Lovastatina**	Simvastatina y lovastatina son altamente dependientes del CYP3A4 para su metabolismo y la coadministración con atazanavir puede originar un aumento de sus concentraciones.	La coadministración de simvastatina o lovastatina con atazanavir está contraindicada debido al riesgo incrementado de miopatía incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.3).
Atorvastatina	El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede incrementarse también con atorvastatina, que también se metaboliza mediante el CYP3A4.	No se recomienda la coadministración de atorvastatina con atazanavir. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4).
Pravastatina **Fluvastatina**	Aunque no se ha estudiado, existe la posibilidad de un aumento en la exposición a pravastatina o fluvastatina cuando se coadministran con inhibidores de la proteasa. La pravastatina no se metaboliza por el CYP3A4. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Debe realizarse con precaución.
Otros agentes que modifican el contenido lipídico		
Lomitapida	Lomitapida es muy dependiente del metabolismo del CYP3A4 y la administración conjunta de atazanavir con ritonavir puede resultar en un incremento de las concentraciones.	Está contraindicada la administración conjunta de lomitapida y atazanavir con ritonavir debido a un riesgo potencial de un marcado aumento en los niveles de transaminasas y hepatotoxicidad (ver sección 4.3).
AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	La coadministración con atazanavir puede producir un aumento en las concentraciones de salmeterol y un aumento de los efectos adversos asociados a salmeterol.	No se recomienda la coadministración de salmeterol con atazanavir (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	
OPIÁCEOS		
Buprenorfina, una vez al día, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C_{max} ↑37% Buprenorfina C_{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C_{max} ↑61% Norbuprenorfina C_{min} ↑101% El mecanismo de la interacción es la inhibición del CYP3A4 y UGT1A1. Las concentraciones de atazanavir (cuando se administra con ritonavir) no se vieron significativamente afectadas.	La coadministración con atazanavir con ritonavir requiere monitorización clínica por la sedación y los efectos cognitivos. Debe considerarse una reducción de la dosis de buprenorfina.
Metadona, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de la metadona. Dado que dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) no han mostrado tener ningún efecto significativo en las concentraciones de metadona, no se espera interacción si la metadona se coadministra con atazanavir, en base a estos datos.	No es necesario un ajuste de dosis si la metadona se coadministra con atazanavir.
HIPERTENSIÓN PULMONAR ARTERIAL		
Inhibidores PDE5		
Sildenafilo	La coadministración con atazanavir puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los efectos adversos asociados al inhibidor de la PDE5. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	No se ha establecido una dosis segura y eficaz en combinación con atazanavir, cuando sildenafilo se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial. El sildenafilo está contraindicado cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (ver sección 4.3).
SEDANTES		
Benzodiazepinas		
Midazolam **Triazolam**	Midazolam y triazolam se metabolizan extensamente mediante el CYP3A4. La coadministración con atazanavir puede causar un aumento elevado en la concentración de estas benzodiazepinas. No se ha estudiado la interacción para la coadministración de atazanavir con benzodiazepinas. En base a los datos observados	La administración de forma conjunta de atazanavir con triazolam o con midazolam por vía oral está contraindicada (ver sección 4.3), mientras que se debe tener precaución con la administración de forma conjunta de atazanavir y midazolam por vía parenteral. Si atazanavir se coadministra con midazolam por vía parenteral, debe realizarse en

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	con otros inhibidores del CYP3A4, es de esperar que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral. Los datos sobre la utilización concomitante de midazolam por vía parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam.	una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en un establecimiento similar que asegure una estrecha monitorización clínica y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam

En caso de que se retire el ritonavir de la pauta posológica de atazanavir potenciada recomendada (ver sección 4.4)
Se aplicarían las mismas recomendaciones que para interacciones entre medicamentos excepto:
- que no se recomienda la administración de forma conjunta con tenofovir, inhibidores de la bomba de protones y buprenorfina y está contraindicada con carbamazepina, fenitoína y fenobarbital.
- que la administración de forma conjunta con famotidina no es recomendable, pero si fuera necesario, atazanavir sin ritonavir se administraría, o bien 2 horas después de la famotidina o 12 horas antes. La dosis única de famotidina no debe superar los 20 mg, y la dosis diaria total de famotidina no debe superar los 40 mg.
- la necesidad de considerar que
    - la administración conjunta de apixaban,dabigatran o rivaroxaban y atazanavir sin ritonavir puede afectar a las concentraciones de apixaban, dabigatran o rivaroxaban.
    - la administración de forma conjunta de voriconazol y atazanavir sin ritonavir puede afectar a las concentraciones de atazanavir
    - la administración de forma conjunta de fluticasona y atazanavir sin ritonavir puede aumentar las concentraciones de fluticasona respecto a las de fluticasona administrada sola
    - si un anticonceptivo oral se administra con atazanavir sin ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral no contenga más de 30 µg de etinilestradiol
    - no se requiere ajuste de la dosis de lamotrigina

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que atazanavir no produce malformaciones ni toxicidad. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se puede considerar el uso de atazanavir con ritonavir durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

En el ensayo clínico AI424-182, se administró atazanavir /ritonavir (300/100 mg ó 400/100 mg) en combinación con zidovudina/lamivudina a 41 mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. Seis de 20 (30%) mujeres con atazanavir /ritonavir 300/100 mg y 13 de 21 (62%) mujeres con atazanavir /ritonavir 400/100 mg desarrollaron hiperbilirrubinemia de grados 3 a 4. No se observaron casos de acidosis láctica en el ensayo clínico AI424-182.

El estudio evaluó a 40 recién nacidos que habían recibido tratamiento antirretroviral profiláctico (que no incluía atazanavir) y fueron negativos para el ADN del VIH-1 en el momento del parto y/o durante los primeros seis meses post-parto. Tres de los 20 recién nacidos (15%) de mujeres tratadas con atazanavir /ritonavir 300/100 mg y cuatro de los 20 recién nacidos (20%) de mujeres tratadas con atazanavir /ritonavir

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

400/100 mg desarrollaron bilirrubina grado 3-4. No hubo evidencia de ictericia patológica y seis de los 40 recién nacidos en este estudio recibieron fototerapia durante un máximo de 4 días. No se reportaron casos de kernicterus en neonatos.
Para consultar las recomendaciones de dosis ver sección 4.2, y para consultar los datos farmacocinéticos, ver sección 5.2.

Se desconoce si atazanavir con ritonavir administrado a la madre durante el embarazo exacerbará la hiperbilirrubinemia fisiológica y dará lugar a kernicterus en neonatos y lactantes. Debe considerarse un control adicional durante el periodo anterior al parto.

Lactancia

Se ha detectado atazanavir en la leche materna humana. Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Fertilidad

En los estudios no clínicos de fertilidad y desarrollo embrionario temprano realizados en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual sin efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Deberá informarse a los pacientes que se ha notificado la aparición de mareos durante el tratamiento con regímenes que contenían atazanavir (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de atazanavir ha sido evaluada en terapia de combinación con otros medicamentos antirretrovirales en ensayos clínicos controlados realizados en 1.806 pacientes adultos tratados con atazanavir 400 mg una vez al día (1.151 pacientes, 52 semanas de duración media y 152 semanas de duración máxima) atazanavir 300 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día (655 pacientes, 96 semanas de duración media y 108 semanas de duración máxima).

Las reacciones adversas fueron concordantes entre los pacientes que recibieron atazanavir 400 mg una vez al día y los pacientes que recibieron atazanavir 300 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día, excepto en la ictericia y los niveles elevados de bilirrubina total, que fueron notificados con más frecuencia con atazanavir más ritonavir.

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 náuseas (20%), diarrea (10%), e ictericia (13%). Entre los pacientes que recibieron atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg, la frecuencia de ictericia fue del 19%. En la mayoría de los casos, la ictericia fue notificada de unos días a unos meses tras el inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se ha notificado enfermedad renal crónica en pacientes infectados por VIH tratados con atazanavir, con o sin ritonavir, durante la vigilancia poscomercialización. Un amplio estudio observacional prospectivo ha mostrado una asociación entre un aumento de la incidencia de la enfermedad renal crónica y la exposición acumulada a un tratamiento que contiene atazanavir/ritonavir en pacientes infectados por VIH con una TFGe inicialmente normal. Esta asociación se observó independientemente de la exposición a tenofovir disoproxilo. Se deben realizar controles regulares de la función renal de los pacientes durante la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

Lista tabulada de reacciones adversas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La evaluación de las reacciones adversas de atazanavir se basa en los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. La frecuencia se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico:	poco frecuentes: hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	poco frecuentes: disminución de peso, aumento de peso, anorexia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos:	poco frecuentes: depresión, desorientación, ansiedad, insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso:	frecuentes: dolor de cabeza; poco frecuentes: neuropatía periférica, síncope, amnesia, mareos, somnolencia, disgeusia
Trastornos oculares:	frecuentes: ictericia ocular
Trastornos cardiacos:	poco frecuentes: torsades de pointes[a]; raras: prolongación del QTc[a], edema, palpitaciones
Trastornos vasculares:	poco frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	poco frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales:	frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia; poco frecuentes: pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, estomatitis aftosa, flatulencia, sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares:	frecuentes: ictericia; poco frecuentes: hepatitis, colelitiasis[a], colestasis[a]; raras: hepatoesplenomegalia, colecistitis[a]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	frecuentes: rash; poco frecuentes: eritema multiforme[a,b], erupciones cutáneas tóxicas[a,b], síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[a,b], angioedema[a], urticaria, alopecia, prurito; raras: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)[a,b], rash vesiculobulloso, eccema, vasodilatación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	poco frecuentes: atrofia muscular, artralgia, mialgia; raras: miopatía
Trastornos renales y urinarios:	poco frecuentes: nefrolitiasis, hematuria, proteinuria, polaquiuria, nefritis intersticial, enfermedad renal crónica[a]; raras: dolor renal

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	poco frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	frecuentes: fatiga; poco frecuentes: dolor torácico, malestar, fiebre, astenia; raras: marcha anormal

[a] Estas reacciones adversas fueron identificadas a través de los sistemas de vigilancia post-comercialización, sin embargo, las frecuencias se han estimado con un cálculo estadístico en base al número total de pacientes expuestos a atazanavir en los ensayos clínicos controlados randomizados y otros ensayos clínicos disponibles (n = 2321).

[b] Ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas para más detalle.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC) en los pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Rash y síndromes asociados

Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en 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) con el uso de atazanavir (ver sección 4.4).

Anormalidades de laboratorio

La anomalía de laboratorio notificada con más frecuencia en pacientes que recibieron regímenes de tratamiento conteniendo atazanavir y uno o más INTIs fue el aumento de la bilirrubina total notificada predominantemente como elevación de bilirrubina indirecta [no conjugada] (87% Grado 1, 2, 3 ó 4). La elevación de bilirrubina total Grado 3 ó 4 se detectó en un 37% (6% Grado 4). Entre los pacientes pretratados con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día durante una duración media de 95 semanas, un 53% presentó elevaciones de bilirrubina total Grado 3-4. Entre los pacientes naive tratados con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día durante una duración media de 96 semanas, un 48% presentó elevaciones de bilirrubina total Grado 3-4 (ver sección 4.4).

Otras anomalías de laboratorio clínicamente significativas (Grado 3 ó 4) notificadas en ≥ 2% de los pacientes que recibieron regímenes conteniendo atazanavir y uno ó mas INTIs incluyeron: elevación de creatinquinasa (7%), elevación de alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica-pirúvica sérica (ALT/SGPT) (5%), descenso de los neutrófilos (5%), elevación de aspartato aminotransferasa/ transaminasa glutámica-oxaloacética sérica (AST/SGOT) (3%), y elevación de lipasa (3%).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El 2% de los pacientes tratados con atazanavir experimentaron elevaciones de ALT/AST Grado 3-4 y de bilirrubina total Grado 3-4.

Población pediátrica
En un ensayo clínico AI424-020, los pacientes pediátricos desde 3 meses hasta 18 años de edad que recibieron la formulación del polvo oral o la formulación en cápsulas, tuvieron una duración media de tratamiento con atazanavir de 115 semanas. El perfil de seguridad en este ensayo fue en general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos se notificó bloqueo auriculoventricular asintomático, tanto de primer grado (23%) como de segundo grado (1%). La anormalidad de laboratorio notificada más frecuentemente en pacientes pediátricos que recibían atazanavir fue la elevación de la bilirrubina total (≥ 2,6 veces el LSN, Grado 3-4) que ocurrió en el 45% de los pacientes.

En los ensayos clínicos AI424-397 y AI424-451, pacientes pediátricos de 3 meses a 11 años de edad, recibieron tratamiento con atazanavir polvo oral durante una media de 80 semanas. No se notificaron fallecimientos. El perfil de seguridad en estos ensayos fue en general comparable al observado en los ensayos anteriores en pacientes pediátricos y adultos. Las alteraciones de laboratorio notificadas con mayor frecuencia en pacientes pediátricos que recibían atazanavir polvo oral fueron elevación de la bilirrubina total (≥ 2,6 veces el LSN, Grado 3-4; 16%) y aumento de amilasa (Grado 3-4; 33%), generalmente de origen no pancreático. En estos estudios se ha notificado un aumento de los niveles de ALT de forma más frecuente en pacientes pediátricos que en adultos.

Otras poblaciones especiales
Pacientes coinfectados por virus de hepatitis B y/o hepatitis C
Entre los 1.151 pacientes que recibieron atazanavir 400 mg una vez al día, 177 estaban coinfectados con hepatitis B ó C crónica, y entre los 655 pacientes que recibieron atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día, 97 pacientes estaban coinfectados con hepatitis B ó C crónica. Los pacientes coinfectados presentaron más 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 regímenes comparadores (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaRAM.es

4.9. 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 (ver secciones 4.4 y 4.8).

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 emésis o 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, inhibidores de la proteasa, código ATC: J05AE08

Mecanismo de acción
Atazanavir es un inhibidor de la proteasa (IP) azapeptídico del VIH-1. El compuesto inhibe selectivamente el proceso específico del virus de las proteínas víricas Gag-Pol en las células infectadas por VIH-1, previniendo así la formación de viriones maduros y la infección de otras células.

Actividad antiviral in vitro: atazanavir muestra actividad anti-VIH-1 (incluyendo todas las cepas comprobadas) y anti-VIH-2 en cultivos celulares.

Resistencia
Tratamiento antirretroviral en pacientes naive adultos
En ensayos clínicos de tratamiento antirretroviral en pacientes naive tratados con atazanavir sin potenciar, la sustitución I50L, algunas veces en combinación con un cambio A71V, es la sustitución característica de resistencia a atazanavir. Los niveles de resistencia a atazanavir oscilaron entre 3,5 y 29 veces sin evidencia de resistencia fenotípica cruzada con otros inhibidores de la proteasa (IPs). En ensayos clínicos de tratamiento antirretroviral en pacientes naive tratados con atazanavir potenciado, la sustitución I50L no apareció en ningún paciente sin sustituciones basales a IP. La sustitución N88S se ha observado raramente en pacientes con fallo virológico en tratamiento con atazanavir (con o sin ritonavir). Aunque puede contribuir a un descenso en la susceptibilidad a atazanavir cuando ocurre con otras sustituciones de la proteasa, en ensayos clínicos la N88S por sí misma no siempre produce resistencia fenotípica a atazanavir ni tiene un impacto significativo sobre la eficacia clínica.

Tabla 3. Sustituciones "de novo" en el tratamiento de pacientes naive que han fracasado a tratamiento con atazanavir + ritonavir (Estudio 138, 96 semanas)

Frecuencia	Sustitución IP de novo (n= 26)a
> 20%	ninguna
10-20%	ninguna

[a] Número de pacientes con genotipos pareados clasificados como fracaso virológico (ARN VIH ≥ 400 copias/ml).

La sustitución M184I/V apareció en 5/26 pacientes tratados con atazanavir/ritonavir y en 7/26 pacientes tratados con lopinavir/ritonavir con fracaso virológico.

Tratamiento antirretroviral en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales
En el tratamiento de pacientes tratados previamente con antirretrovirales, de los estudios 009, 043, y 045, 100 aislados de pacientes designados como fracasos virológicos, con una terapia que incluía atazanavir, atazanavir más ritonavir o atazanavir más saquinavir, se demostró que desarrollaban resistencia al atazanavir. De los 60 aislados de los pacientes tratados con atazanavir o con atazanavir más ritonavir, 18 (30%) mostraron el fenotipo I50L descrito previamente en los pacientes sin tratamiento previo.

Tabla 4. Sustituciones "de novo" en el tratamiento de pacientes previamente tratados que han fracasado al tratamiento con atazanavir + ritonavir (Estudio 045, 48 semanas)

Frecuencia	Sustitución IP de novo (n= 35)[a,b]
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

[a] Número de pacientes con genotipos pareados clasificados como fracaso virológico (ARN VIH ≥ 400 copias/ml).

[b] Diez pacientes tuvieron una resistencia fenotípica basal a atazanavir + ritonavir (pérdida de susceptibilidad [FC]>5,2 veces). La pérdida de susceptibilidad en cultivos celulares con respecto a la cepa salvaje de referencia se calculó utilizando PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Ninguna de las sustituciones de novo (ver Tabla 4) son específicas para atazanavir y podrían reflejar la re-aparición de la resistencia archivada en atazanavir + ritonavir en el estudio 045 en población previamente tratada.

La resistencia en los pacientes previamente tratados con antirretrovirales se produce principalmente por la acumulación de las sustituciones de resistencias mayores y menores previamente descritas como implicadas en la resistencia a inhibidores de la proteasa.

Resultados clínicos

En pacientes naive adultos

El estudio 138 es un estudio internacional, aleatorizado, abierto, multicéntrico, prospectivo de pacientes naive con tratamiento antirretroviral, comparando atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg una vez al día) con lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg dos veces al día), cada uno en combinación con dosis fijas de tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina (300 mg/200 mg comprimidos una vez al día). El brazo de atazanavir/ritonavir demostró una eficacia antiviral similar (no inferior) comparada con el brazo lopinavir/ritonavir, como se evaluó por la proporción de pacientes con ARN de VIH < 50 copias /ml en la Semana 48 (Tabla 5).

Los análisis de los datos a lo largo de 96 semanas de tratamiento demostraron durabilidad de la actividad antiviral (Tabla 5).

Tabla 5: Análisis de los resultados de eficacia en el estudio 138[a]

Parámetro	**atazanavir/ritonavir** [b] **(300 mg/100 mg una vez al día) n= 440**		**lopinavir/ritonavir**[c] **(400 mg/100 mg dos veces al día) n= 443**	
	Semana 48	**Semana 96**	**Semana 48**	**Semana 96**
ARN VIH < 50 copias/ml, %				
Todos los pacientes [d]	78	74	76	68
Diferencia estimada [95% IC][d]	Semana 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Semana 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Análisis por protocolo[e]	86 (n= 392[f])	91 (n= 352)	89 (n= 372)	89 (n= 331)
Diferencia estimada[e] [95% IC]	Semana 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Semana 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
ARN VIH < 50 copias/ml, % según Características Basales [d]				
ARN VIH < 100.000 copias/ml	82 (n= 217)	75 (n= 217)	81 (n= 218)	70 (n= 218)
≥ 100.000 copias/ml	74 (n= 223)	74 (n= 223)	72 (n= 225)	66 (n= 225)
Recuento CD4 < 50 células/mm^3	78 (n= 58)	78 (n= 58)	63 (n= 48)	58 (n= 48)
50 a < 100 células/mm^3	76 (n= 45)	71 (n= 45)	69 (n= 29)	69 (n= 29)
100 a < 200 células/mm^3	75 (n= 106)	71 (n= 106)	78 (n= 134)	70 (n= 134)
≥ 200 células/mm^3	80 (n= 222)	76 (n= 222)	80 (n= 228)	69 (n= 228)
Cambio medio del ARN VIH desde el Basal, log$_{10}$ copias/ml				
Todos los pacientes	-3,09 (n= 397)	-3,21 (n= 360)	-3,13 (n= 379)	-3,19 (n= 340)
Cambio medio del recuento CD4 desde el Basal, células/mm^3				
Todos los pacientes	203 (n= 370)	268 (n= 336)	219 (n= 363)	290 (n= 317)
Cambio medio del recuento CD4 frente al Basal, células/mm^3 según Características Basales				
ARN VIH < 100.000 copias/ml	179 (n= 183)	243 (n= 163)	194 (n= 183)	267 (n= 152)
≥ 100.000 copias/ml	227 (n= 187)	291 (n= 173)	245 (n= 180)	310 (n= 165)

[a] La media basal del recuento CD4 fue 214 células/mm3 (rango 2 a 810 células/mm3) y la media basal del ARN VIH-1 en plasma fue 4,94 log10 copias/ml (rango 2,6 a 5,88 log10 copias/ml)

[b] atazanavir/RTV con tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina (dosis fijas 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).

[c] Lopinavir/RTV con tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina (dosis fijas 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).

[d] Análisis por intención de tratar, con valores perdidos considerados como fallos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

[e] Análisis por protocolo: excluyendo pacientes que no completaron el estudio y pacientes con desviaciones mayores del protocolo.
[f] Número de pacientes evaluables

Datos sobre la retirada de ritonavir de la pauta posológica potenciada de atazanavir (ver también sección 4.4)
Estudio 136 (INDUMA)
En un estudio abierto, aleatorizado, comparativo tras una fase de inducción de 26 a 30 semanas con atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg una vez al día y dos ITIAN, atazanavir 400 mg sin potenciar una vez al día y dos ITIAN, administrados durante una fase de mantenimiento de 48 semanas (n=87) mostraron similar eficacia antiviral en comparación con atazanavir + ritonavir y dos ITIAN (n=85) en pacientes infectados por VIH con la carga viral totalmente suprimida, medida por la proporción de pacientes con ARN del VIH < 50 copias/ml: 78% de los sujetos con atazanavir no potenciado y dos ITIAN comparado con 75% con atazanavir + ritonavir y dos ITIAN.

Once sujetos (13%) en el grupo de atazanavir sin potenciar y 6 (7%) en el grupo de atazanavir + ritonavir, tuvieron rebote virológico. Cuatro sujetos en el grupo de atazanavir sin potenciar y 2 en el grupo de atazanavir + ritonavir tuvieron ARN del VIH > 500 copias/ml durante la fase de mantenimiento. Ningún sujeto en ninguno de los grupos mostró aparición de resistencia a inhibidores de proteasa. La sustitución M184V en la transcriptasa inversa, que confiere resistencia a lamivudina y emtricitabina, fue detectada en 2 sujetos en el grupo de atazanavir sin potenciar y en 1 sujeto en el grupo de atazanavir + ritonavir.

En el grupo de atazanavir sin potenciar hubo menos interrupciones de tratamiento (1 vs. 4 sujetos en el grupo de atazanavir + ritonavir). Hubo menos hiperbilirrubinemia e ictericia en el grupo de atazanavir sin potenciar en comparación con el grupo de atazanavir + ritonavir (18 y 28 sujetos, respectivamente).

En pacientes adultos tratados previamente con antirretrovirales
El estudio 045 es un estudio aleatorizado, multicéntrico, comparando atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día) frente a atazanavir /saquinavir (400/1.200 mg una vez al día) y frente a lopinavir más ritonavir (400/100 mg en una combinación de dosis fija dos veces al día), cada uno en combinación con tenofovir disoproxilo fumarato (ver secciones 4.5 y 4.8) y un INTI, en pacientes con fracaso virológico con 2 o más regímenes previos que contienen como mínimo un IP, un INTI y un INNTI. Para los pacientes aleatorizados, la media del tiempo de exposición previa a antirretrovirales fue de 138 semanas para los IPs, 281 semanas para los INTIs, y 85 semanas para los INNTIs. En el momento basal, el 34% de los pacientes recibían un IP y el 60% un INNTI. Quince de los 120 (13%) pacientes del brazo de tratamiento atazanavir más ritonavir y 17 de los 123 (14%) pacientes del brazo de tratamiento lopinavir más ritonavir presentaron 4 o más de las sustituciones a IPs L10, M46, I54, V82, I84 y L90. El 32% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron una cepa vírica con menos de 2 sustituciones a INTI.

La variable principal de evaluación fue la diferencia ponderada por el tiempo del cambio respecto al valor basal de ARN del VIH a lo largo de 48 semanas (Tabla 6).

Tabla 6: Resultados de eficacia a la semana 48[a] y a la semana 96 (Estudio 045)

Parámetro	**ATV/RTV[b] (300 mg/ 100 mg una vez al día) n= 120**		**LPV/RTV[c] (400 mg/ 100 mg dos veces al día) n= 123**		**Diferencia ponderada en el tiempo ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% IC[d]]**	
	Semana 48	**Semana 96**	**Semana 48**	**Semana 96**	**Semana 48**	**Semana 96**
Media del cambio del ARN VIH frente al nivel basal, log_{10} copias/ml						
Todos los pacientes	-1,93 (n= 90 [e])	-2,29 (n= 64)	-1,87 (n= 99)	-2,08 (n= 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
ARN VIH < 50 copias/ml, %[f] (respondedor/evaluable)						
Todos los pacientes	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ARN VIH < 50 copias/ml mediante sustituciones basales a IP,[f, g] % (respondedor/evaluable)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Media del cambio de CD4 frente al nivel basal, células/mm^3						
Todos los pacientes	110 (n= 83)	122 (n= 60)	121 (n= 94)	154 (n= 60)	NA	NA

[a] La media basal del recuento de CD4 fue 337 células/mm3 (rango: 14 a 1.543 células /mm3) y la media basal del nivel plasmático ARN VIH-1 fue 4,4 $\log_{10}$ copias/ml (rango: 2,6 a 5,88 $\log_{10}$ copias/ml)

[b] ATV/RTV con tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina (dosis fija 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).

[c] LPV/RTV con tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina (dosis fija 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).

[d] Intervalo de Confianza.

[e] Número de pacientes evaluables.

[f] Análisis por intención de tratar con valores perdidos considerados como fracasos. Respondedores a LPV/RTV que completaron el tratamiento antes de la semana 96 se excluyen del análisis a 96 semanas. La proporción de pacientes con ARN VIH < 400 copias/ml fue 53% y 43% para ATV/RTV y 54% y 46% para LPV/RTV a la Semana 48 y 96 respectivamente.

[g] Sustituciones seleccionadas incluyen cualquier cambio en las posiciones L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, y L90 (0-2, 3, 4 o más) a nivel basal.

NA = no aplicable.

A lo largo de las 48 semanas de tratamiento, la media de los cambios desde el valor basal en los niveles de ARN del VIH para atazanavir + ritonavir y lopinavir + ritonavir fueron similares (no inferior). Se obtuvieron resultados consistentes utilizando el método de análisis de la última observación arrastrada (diferencia ponderada en cuanto al tiempo de 0,11, intervalo de confianza de 97,5% [-0,15, 0,36]). Mediante el análisis "por tratamiento" excluyendo los valores ausentes, las proporciones de pacientes con < 400 copias/ml (< 50 copias/ml) de ARN del VIH en el grupo de atazanavir + ritonavir y en el grupo de lopinavir + ritonavir fueron del 55% (40%) y del 56% (46%), respectivamente.

A lo largo de las 96 semanas de tratamiento, la media de los cambios desde el valor basal de los niveles de ARN del VIH para atazanavir + ritonavir y lopinavir + ritonavir, cumplió los criterios de no inferioridad basados en los casos observados. Se obtuvieron resultados consistentes utilizando el método de análisis de la última observación arrastrada. Mediante el análisis "por tratamiento", excluyendo los valores ausentes, las proporciones de pacientes con < 400 copias/ml de ARN del VIH (< 50 copias/ml) en el grupo de atazanavir + ritonavir fueron del 84% (72%) y en el grupo de lopinavir + ritonavir fueron del 82% (72%). Es importante resaltar que en el momento del análisis a las 96 semanas, sólo el 48% del total de pacientes permanecía en el estudio.

Atazanavir + saquinavir se mostró inferior a lopinavir + ritonavir.

Población pediátrica

La evaluación de la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de atazanavir se basa en los datos del ensayo clínico AI424-020, abierto, multicéntrico y realizado en pacientes desde 3 meses hasta 21 años de edad. En general en este ensayo, 182 pacientes pediátricos (81 naive y 101 pretratados con antirretrovirales) recibieron atazanavir (cápsulas o polvo oral), con o sin ritonavir, una vez al día, en combinación con dos INTIs.

Los datos clínicos derivados de este estudio no son adecuados para apoyar la utilización de atazanavir (con o sin ritonavir) en niños menores de 6 años de edad.

Los datos de eficacia observados en 41 pacientes pediátricos con edades desde 6 hasta 18 años que recibieron atazanavir cápsulas con ritonavir se presentan en la Tabla 7. Para pacientes pediátricos naive, la media del recuento basal de células CD4 fue 344 células/mm^3 (rango: 2 a 800 células/mm^3) y la media del ARN del VIH 1 basal en plasma fue 4,67 $\log_{10}$ copias/ml (rango: 3,70 a 5,00 $\log_{10}$ copias/ml). Para pacientes pediátricos pretratados, la media del recuento basal de células CD4 fue 522 células/mm^3 (rango: 100 a 1157 células/mm^3) y la media del ARN del VIH 1 basal en plasma fue 4,09 $\log_{10}$ copias/ml (rango: 3,28 a 5,00 $\log_{10}$ copias/ml).

Tabla 7: Resultados de Eficacia (pacientes pediátricos desde 6 hasta 18 años de edad) en la semana 48 (Estudio AI424-020)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Parámetro	Pacientes Naive atazanavir cápsulas /ritonavir (300 mg/100 mg una vez al día) n= 16	Pacientes pretratados atazanavir cápsulas /ritonavir (300 mg/100 mg una vez al día) n= 25
ARN VIH < 50 copias/ml, % [a]		
Todos los pacientes	81 (13/16)	24 (6/25)
ARN VIH < 400 copias/ml, % [a]		
Todos los pacientes	88 (14/16)	32 (8/25)
Media del cambio de CD4 frente al nivel basal, células/mm^3		
Todos los pacientes	293 (n= 14[b])	229 (n= 14[b])
ARN VIH < 50 copias/ml en función de las mutaciones a IP basales,[c] % (respondedor/evaluable[d])		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

[a] Análisis por intención de tratar, con valores perdidos considerados como fracasos.

[b] Número de pacientes evaluables.

[c] Mutaciones mayores a IP: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY,I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; Mutaciones menores a IP: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

[d] Incluye pacientes con datos de resistencia en el momento basal.

NA = no aplicable

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de atazanavir se evaluó en voluntarios adultos sanos, así como en pacientes infectados por VIH; se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. La farmacocinética de atazanavir exhibe una disposición no lineal.

Absorción: en pacientes infectados por VIH (n=33, estudios combinados), múltiples dosis de atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día con alimentos produjo una media geométrica (CV%) para atazanavir, C_{max} de 4466 (42%) ng/ml, que apareció aproximadamente 67 a las 2,5 horas. La media geométrica (CV %) para atazanavir, C_{min} y AUC fue 654 (76%) ng/ml, y 44185 (51%) ng•h/ml, respectivamente.

En pacientes infectados por VIH (n=13), múltiples dosis de atazanavir 400 mg (sin ritonavir) una vez al día con alimentos produjo una media geométrica (CV%) para atazanavir, C_{max} de 2298 (71) ng/ml que apareció aproximadamente a las 2,0 horas. La media geométrica (CV%) para atazanavir, C_{min} y AUC fueron 120 (109) ng/ml y 14874 (91) ng•h/ml, respectivamente.

Efecto de los alimentos: la coadministración de atazanavir y ritonavir con alimentos optimiza la biodisponibilidad del atazanavir. 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 AUC y un aumento del 40% tanto de la C_{max} 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 AUC de atazanavir con relación a las condiciones en ayunas y la C_{max} 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 T_{max} 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 C_{max} en aproximadamente un 25% comparado con el estado en ayunas. Con el fin de aumentar la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad, se deberá administrar atazanavir junto con alimentos.

Distribución: atazanavir se une aproximadamente en un 86% a las proteínas séricas humanas en concentraciones que oscilan entre 100 y 10.000 ng/ml. Atazanavir se une tanto a la glicoproteína alfa-1-ácido (AAG) como a la albúmina en un grado similar (89% y 86% respectivamente a 1.000 ng/ml). En un

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

estudio de dosis múltiples en pacientes infectados por VIH en los que se administraron 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: los estudios en seres humanos y los estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos han demostrado que atazanavir se metaboliza principalmente a los metabolitos oxigenados por el isozima CYP3A4. Los metabolitos a continuación se eliminan mediante la bilis en forma de metabolitos libres o glucuronidados. Las vías metabólicas menores adicionales consisten en la N-desalquilación y la hidrólisis. 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 ^{14}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 excreción media urinaria del medicamento inalterado fue del 7% tras 2 semanas de dosificación a 800 mg una vez al día. La vida media dentro de un intervalo de dosis de atazanavir en pacientes adultos infectados por VIH (n= 33, estudios combinados) fue de 12 horas en estado de equilibrio tras una dosis diaria de 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día con una comida ligera.

Poblaciones especiales

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. Atazanavir (sin ritonavir) se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (n= 20), incluyendo aquellos sometidos a hemodiálisis, a dosis múltiples de 400 mg una vez al día. Aunque este estudio presentó algunas limitaciones (p.ej. no se estudiaron las concentraciones del medicamento libre en plasma) los resultados sugirieron que los parámetros farmacocinéticos de atazanavir disminuyeron del 30% al 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis comparados con los pacientes con función renal normal. Se desconoce el mecanismo de este descenso (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática: atazanavir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. Atazanavir (sin ritonavir) se ha estudiado en sujetos adultos con insuficiencia hepática de moderada a grave (14 sujetos Child-Pugh clase B y 2 sujetos Child-Pugh Clase C) después de una dosis única de 400 mg. La media del $AUC_{(0-\infty)}$ 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. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de atazanavir tras una dosis de 300 mg más ritonavir. Se espera que las concentraciones de atazanavir con o sin ritonavir aumenten en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Edad/Sexo: se llevó a cabo un estudio de la farmacocinética de atazanavir en 59 sujetos sanos varones y mujeres (29 jóvenes, 30 mayores). No se observó ninguna diferencia farmacocinética importante desde un punto de vista clínico asociada a la edad o al sexo.

Raza: un análisis farmacocinético poblacional de las muestras de los ensayos clínicos de Fase II no indicó ningún efecto de raza sobre la farmacocinética de atazanavir.

Embarazo:
Los datos farmacocinéticos procedentes de mujeres embarazadas infectadas por VIH que recibieron atazanavir cápsulas con ritonavir se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Farmacocinética en estado estacionario de atazanavir con ritonavir administrados con alimentos en mujeres embarazadas infectadas por VIH

	atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Parámetro Farmacocinético	**Segundo Trimestre** (n=9)	**Tercer Trimestre** (n=20)	**post-parto**[a] (n=36)
C_{max} ng/mL Media geométrica (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/mL Media geométrica (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/mL[b] Media geométrica (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

[a] Las concentraciones pico de atazanavir y los AUCs fueron aproximadamente un 26-40% mayores durante el periodo post-parto (4-12 semanas) que los observados históricamente en pacientes no embarazadas infectadas por VIH. Las concentraciones de atazanavir en plasma fueron aproximadamente 2 veces mayores durante el periodo post-parto comparadas con las observadas históricamente en pacientes no embarazadas infectadas por VIH.
[b] C_{min} es la concentración 24 horas después de la dosis.

Población pediátrica
Hay una tendencia hacia un mayor aclaramiento en niños más pequeños cuando se normaliza por peso corporal. Como resultado, se observan unos niveles pico y valle mayores, sin embargo a las dosis recomendadas, se espera que la media geométrica de la exposición a atazanavir (C_{min}, $C_{máx}$ y AUC) en pacientes pediátricos sea similar a la observada en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, realizados en ratones, ratas y perros, los hallazgos relacionados con atazanavir se limitaron por lo general al hígado y generalmente incluyeron aumentos mínimos a leves en la bilirrubina sérica y enzimas hepáticos, vacuolización hepatocelular e hipertrofia, así como necrosis hepática en una única célula, sólo en ratones hembra. La exposición sistémica de atazanavir en ratones (machos), ratas y perros a dosis asociadas con alteraciones hepáticas fue al menos igual que la observada en humanos a los que se les administró una dosis de 400 mg una vez al día. En ratones hembras, la exposición de atazanavir a la dosis que produjo la necrosis hepática fue 12 veces superior a la exposición en humanos a los que se les administró la dosis de 400 mg una vez al día. El colesterol sérico y la glucosa aumentaron de mínima a ligeramente en ratas, pero no en ratones ni en perros.

Durante los estudios *in vitro*, el canal de potasio cardiaco humano clonado (hERG) fue inhibido en un 15% con una concentración (30 micromolar, μM) de atazanavir correspondiente a 30 veces la concentración de medicamento libre a la C_{max} en humanos. Concentraciones similares de atazanavir incrementaron en un 13% la duración de la acción potencial (ADP_{90}) en un estudio con fibras de Purkinje en conejos. Únicamente en un estudio inicial de toxicidad oral durante dos semanas realizado en perros se observaron cambios electrocardiográficos (bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR, prolongación del intervalo QT y prolongación del complejo QRS). Estudios posteriores de toxicidad oral durante 9 meses en perros no mostraron cambios electrocardiográficos relacionados con el medicamento. No se conoce la relevancia clínica de estos datos preclínicos. No pueden excluirse los efectos cardíacos potenciales de este producto en humanos (ver secciones 4.4 y 4.8). En casos de sobredosis debe considerarse la posible prolongación del intervalo PR (ver sección 4.9).

En un estudio de fertilidad y primeras fases de desarrollo embrionario en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual, sin efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos a dosis maternalmente tóxicas. En conejas preñadas se observaron lesiones grandes del estómago e intestinos una vez muertas o moribundas, después de dosis maternales entre 2 y 4 veces la dosis más alta administrada en el estudio de desarrollo embrionario definitivo. En la valoración del desarrollo antes y después del nacimiento en ratas, atazanavir produjo una reducción transitoria en el peso corporal en las camadas a dosis maternalmente tóxicas. La exposición sistémica a atazanavir a dosis que daban lugar a

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

toxicidad en la madre, fue al menos igual o ligeramente mayor que la observada en humanos a los que se administraron 400 mg una vez al día.

Atazanavir dio negativo en el ensayo de mutación inversa de Ames pero indujo aberraciones cromosómicas *in vitro* tanto en ausencia como en presencia de activación metabólica. En estudios *in vivo* en ratas, atazanavir no indujo micronúcleos en la médula ósea, lesiones en el ADN del duodeno (prueba cometa) ni reparación del ADN no programada en el hígado, a concentraciones plasmáticas y tisulares que excedieron a las que habían resultado clastogénicas *in vitro*.

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo de atazanavir en ratones y ratas, se observó un incremento en la incidencia de adenomas hepáticos benignos únicamente en ratones hembras, que probablemente fue secundario a los cambios hepáticos citotóxicos manifestados por la necrosis de una célula y se considera que no tiene relevancia para humanos con la exposición terapéutica que se pretende. No hubo hallazgos tumorígenos en ratones machos ni en ratas.

Atazanavir aumentó la opacidad de las córneas bovinas en un estudio de irritación ocular *in vitro*, lo que indica que puede ser irritante si entra en contacto directo con el ojo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:
Crospovidona
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula (200 mg):
Gelatina
Indigotina (E132)
Dióxido de titanio (E171)

Cubierta de la cápsula (300 mg):
Gelatina
Indigotina (E132)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión
Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)
Solución de amonio concentrado 28%

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters OPA/Al/PVC-Aluminio
(200 mg) Tamaños de envase de 60 y 60x1 cápsulas
(300 mg) Tamaños de envase de 30, 30x1, 60 y 90 cápsulas

Frascos de HDPE blancos con cierre cierre de seguridad resistente a niños de polipropileno
(200 mg) Tamaños de envase de 60 cápsulas
(300 mg) Tamaños de envase de 30 y 3x30cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atazanavir Teva 200 mg cápsulas duras EFG: 80654
Atazanavir Teva 300 mg cápsulas duras EFG: 80655

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS