

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atazanavir Stada 200 mg cápsulas duras EFG
Atazanavir Stada 300 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Atazanavir Stada 200 mg cápsulas duras EFG:
Cada cápsula contiene 200 mg de atazanavir (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 92,00 mg de lactosa monohidrato.

Atazanavir Stada 300 mg cápsulas duras EFG:
Cada cápsula contiene 300 mg de atazanavir (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 138,00 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Atazanavir Stada 200 mg cápsulas duras EFG:
Cápsula opaca, azul, de tamaño 0, con "200 mg" en la tapa, impresa con tinta blanca.

Atazanavir Stada 300 mg cápsulas duras EFG:
Cápsula opaca, roja y azul, de tamaño 00, con "300 mg" en la tapa, impresa con tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Atazanavir Stada cápsulas, administrado de forma conjunta 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 se debe basar en los datos de resistencia viral individual y en el historial de tratamiento de los pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

La dosis recomendada de atazanavir 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 (ver secciones 4.5 y 5.1). Ver también sección 4.4 “Retirada de ritonavir únicamente bajo condiciones restringidas”.

Pacientes pediátricos (de 6 a 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 se debe administrar con ritonavir y se debe tomar con alimentos.

Tabla 1: Dosis para pacientes pediátricos (de 6 a 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 (de 3 meses de edad y mayores y de al menos 5 kg de peso): pueden estar disponibles otras formulaciones de atazanavir para pacientes pediátricos de al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso (ver la Ficha Técnica de otras formas de administración alternativas). Se recomienda el cambio de otras formas de administración alternativas 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).

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

En caso de que se retire 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 utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Embarazo y posparto

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo:

Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg podría no proporcionar una exposición suficiente a atazanavir, especialmente cuando la actividad de atazanavir o la actividad de la pauta posológica en su totalidad se viera comprometida por la resistencia al fármaco. Debido a los limitados datos disponibles y a la

variabilidad entre pacientes durante el embarazo, se puede considerar la Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF) para asegurar una exposición adecuada.

El riesgo de una disminución adicional de la exposición a atazanavir es previsible cuando éste se administra de forma simultánea con medicamentos conocidos por reducir su exposición (p. ej., tenofovir disoproxilo o antagonistas de los receptores H₂).

- Si se necesita tenofovir disoproxilo o un antagonista de los receptores H₂, se puede considerar 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 H₂.

(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 administración de forma conjunta de medicamentos que afectan a la exposición de atazanavir (ver sección 4.5).

Pacientes pediátricos (de 3 meses de edad y menores)

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 se deben tragar 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 con 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).

La administración conjunta con simvastatina o lovastatina está contraindicada (ver sección 4.5).

La combinación con rifampicina (ver sección 4.5).

La combinación con el inhibidor de la PDE5 sildenafil solo cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (HPA) (ver sección 4.5). Para la administración conjunta con sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil, ver secciones 4.4 y 4.5.

La administración conjunta con medicamentos que son sustratos de la isoforma 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 (se debe actuar con precaución cuando se administre de forma conjunta con midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5), y alcaloides ergóticos, especialmente ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina) (ver sección 4.5).

La administración conjunta con productos que contienen grazoprevir, incluida la combinación a dosis fija de elbasvir/grazoprevir (utilizada para tratar la infección crónica por hepatitis C) (ver sección 4.5).

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

La administración conjunta con productos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si bien se ha demostrado que la efectiva supresión viral con tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión, conforme a las directrices nacionales.

La administración de forma conjunta 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 administre de forma conjunta con efavirenz, se podría considerar un aumento 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 trastornos hepáticos subyacentes significativos. Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral combinada presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En el caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consultar también la Ficha Técnica de estos medicamentos (ver sección 4.8).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser monitorizados según la práctica estándar. Si existe una evidencia de empeoramiento de la función hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en 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 ensayos clínicos se han observado prolongaciones asintomáticas en el intervalo PR relacionadas con la dosis de atazanavir. Se debe tomar precauciones con medicamentos que inducen prolongaciones del PR. En pacientes con problemas de conducción preexistentes (bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o bloqueo de rama), atazanavir se debe utilizar con precaución y solamente si los beneficios superan el riesgo (ver sección 5.1). Cuando atazanavir se administra en asociación con medicamentos que tienen potencial para aumentar 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 aumento de hemorragias, que incluyen hematomas de piel espontáneos y hemartrosis, en pacientes hemofílicos tipo 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 sugerido una relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por lo tanto, los pacientes hemofílicos deben ser conscientes de la posibilidad de un aumento de hemorragias.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte 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 lo relacione con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en sangre se hace referencia a las 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 o sin ritonavir) ha demostrado que induce dislipemia en menor proporción que los comparadores.

Hiperbilirrubinemia

En pacientes que recibieron atazanavir se observaron elevaciones reversibles de bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionadas con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) (ver sección 4.8). Las elevaciones de la transaminasa hepática que se producen con bilirrubina elevada en pacientes que reciben atazanavir se debe evaluar para etiologías alternativas. Se debe considerar otra opción de tratamiento antirretroviral a atazanavir si la ictericia o ictericia escleral es inaceptable para un paciente. No se recomienda una reducción de la dosis de atazanavir porque puede provocar una disminución del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

Indinavir está también asociado con la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debido a la inhibición de la UGT. Las combinaciones de atazanavir e indinavir no se han estudiado y no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos (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.

No se debe considerar la administración de atazanavir sin ritonavir en pacientes tratados con una pauta posológica que incluya tenofovir disoproxilolam 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.

No se debe usar atazanavir administrado sin ritonavir en pacientes embarazadas, dado que puede dar lugar a una exposición subóptima de especial preocupación por la infección de la madre y la transmisión vertical.

Colelitiasis

Se han notificado casos de colestiasis 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 colestiasis.

Enfermedad renal crónica

Se han notificado casos de enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el 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 disoproxil. Se deben realizar controles regulares de la función renal de los pacientes a lo largo de 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

Cuando se inicia el tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales 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 del TARC.

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 la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

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 de movimiento.

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. Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas, y se deben monitorizar estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Se debe suspender el tratamiento con atazanavir si se desarrolla una 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 se puede reiniciar 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 administración de forma conjunta de atazanavir con nevirapina o efavirenz (ver sección 4.5).

Si se requiere la administración de forma conjunta de atazanavir con un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (INNTI) se podría considerar 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 administración de forma conjunta de atazanavir y medicamentos que inducen el CYP3A4 (ver secciones 4.3 y 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 (sildenafil, tadalafilo, o vardenafilo) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben atazanavir. Se espera que la administración de forma conjunta 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 administración de forma conjunta 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).

No se recomienda el uso concomitante de atazanavir/ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4 a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere al riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluido el síndrome de Cushing y la 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 administración de forma conjunta de salmeterol y atazanavir (ver sección 4.5).

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

No se recomienda la administración de forma conjunta 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 aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; no se deben exceder las dosis de inhibidores de la bomba de protones comparables a omeprazol 20 mg.

No se ha estudiado la administración de forma conjunta de atazanavir con otros anticonceptivos hormonales o anticonceptivos orales que contengan progestágenos distintos de norgestimato o noretindrona, y por lo tanto se debe evitar (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). Se debe utilizar con precaución con medicamentos 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 se debe utilizar 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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 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 se administran atazanavir y ritonavir de forma conjunta, puede predominar el perfil de interacción metabólica de los medicamentos con ritonavir, debido a que ritonavir es un inhibidor del CYP3A4 más potente que atazanavir. Se debe consultar la Ficha Técnica de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con atazanavir y ritonavir.

Atazanavir se metaboliza en el hígado a través del CYP3A4. Este inhibe al CYP3A4. Por lo tanto, atazanavir está contraindicado con medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que tengan un estrecho margen terapéutico: quetiapina, lurasidona, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam administrado por vía oral, 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 (utilizada para tratar la infección crónica por hepatitis C), debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de grazoprevir y elbasvir y al posible aumento en el riesgo de elevaciones de la alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica- pirúvica sérica (ALT/SGPT) asociado con el incremento de las concentraciones de grazoprevir (ver sección 4.3).

La administración conjunta de atazanavir con la combinación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir está contraindicada debido al incremento potencial del riesgo de elevaciones 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 la pauta posológica recomendada 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 especial atención a las interacciones de atazanavir que puedan diferir en ausencia de ritonavir (ver información tras la Tabla 2).

Tabla 2: Interacciones entre atazanavir y otros medicamentos

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración de forma conjunta
ANTIVIRALES PARA EL VHC		

<p>Grazoprevir 200 mg una vez al día</p> <p>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%)</p> <p>Atazanavir C_{máx} ↑12% (↑1% ↑24%)</p> <p>Atazanavir C_{mín} ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%)</p> <p>Grazoprevir C_{máx}: ↑524% (↑342% ↑781%)</p> <p>Grazoprevir C_{mín}: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Las concentraciones de grazoprevir aumentaron considerablemente cuando se administró conjuntamente con atazanavir/ritonavir.</p>	<p>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 alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica-pirúvica sérica (ALT/SGPT) (ver sección 4.3).</p>
<p>Elbasvir 50 mg una vez al día</p> <p>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%)</p> <p>Atazanavir C_{máx} ↑2% (↓4% ↑8%)</p> <p>Atazanavir C_{mín} ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%)</p> <p>Elbasvir C_{máx}: ↑315% (↑246% ↑397%)</p> <p>Elbasvir C_{mín}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Las concentraciones de elbasvir aumentaron considerablemente cuando se administró conjuntamente con atazanavir/ritonavir.</p>	

<p>Sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg/ voxilaprevir 100 mg dosis única* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{máx}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{máx}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{máx}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>* Falta de límites de interacción farmacocinética 70-143%</p> <p>No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a atazanavir y ritonavir.</p> <p>Esperado: - Atazanavir - Ritonavir</p> <p>El mecanismo de interacción entre atazanavir/ritonavir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir es la inhibición de OATP1B, Pgp y CYP3A.</p>	<p>Se espera que la administración conjunta de atazanavir con productos que contienen voxilaprevir aumente la concentración de voxilaprevir.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta de atazanavir con regímenes que contengan voxilaprevir.</p>
<p>Glecaprevir 300 mg/ pibrentasvir 120 mg una vez al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o una vez al día *)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{máx}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{mín}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{máx}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{mín}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Se comunica el efecto de atazanavir y ritonavir en la primera dosis de glecaprevir y pibrentasvir.</p>	<p>La administración conjunta de atazanavir con glecaprevir/pibrentasvir está contraindicada debido al incremento potencial en el riesgo de elevaciones de ALT debido al aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir (ver sección 4.3).</p>
<p>ANTIRRETROVIRALES</p>		
<p>Inhibidores de la proteasa: No se ha estudiado la administración de forma conjunta 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 administración de forma conjunta.</p>		

<p>Ritonavir 100 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día)</p> <p>Estudios realizados en pacientes infectados por VIH.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C_{máx}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C_{mín}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* En un análisis combinado, se comparó atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg (n=33) con atazanavir 400 mg sin ritonavir (n=28).</p> <p>El mecanismo de interacción entre atazanavir y ritonavir es la inhibición del CYP3A4.</p>	<p>Se utiliza 100 mg de ritonavir una vez al día como potenciador de la farmacocinética de atazanavir.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir está asociado con hiperbilirrubinemia indirecta no conjugada, debido a la inhibición de la UGT.</p>	<p>No se recomienda la administración de forma conjunta de atazanavir e indinavir (ver sección 4.4).</p>
<p>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIANs)</p>		
<p>Lamivudina 150 mg dos veces al día + zidovudina 300 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de lamivudina y zidovudina.</p>	<p>De acuerdo a estos datos y como no se espera que ritonavir tenga un impacto significativo en la farmacocinética de los ITIANs, no se espera que la administración de forma conjunta de estos medicamentos y atazanavir altere significativamente la exposición de los medicamentos administrados de forma conjunta.</p>
<p>Abacavir</p>	<p>No se espera que la administración de forma conjunta de abacavir y atazanavir altere significativamente la exposición de abacavir.</p>	

<p>Didanosina (comprimidos tamponados) 200 mg/estavudina 40 mg, ambos en dosis única (atazanavir 400 mg dosis única)</p>	<p>Atazanavir, administración simultánea con ddI+d4T (en ayunas)</p> <p>Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%)</p> <p>Atazanavir C_{máx} ↓89% (↓94% ↓82%)</p> <p>Atazanavir C_{mín} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, dosificado 1 hora después de ddI+d4T (en ayunas)</p> <p>Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%)</p> <p>Atazanavir C_{máx} ↑12% (↓33% ↑18%)</p> <p>Atazanavir C_{mín} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Las concentraciones de atazanavir disminuyeron en gran medida cuando se administró de forma conjunta con didanosina (comprimidos tamponados) y estavudina. El mecanismo de interacción es la reducción de la solubilidad de atazanavir con un aumento de pH relacionado con la presencia de un agente anti-ácido en los comprimidos tamponados de didanosina.</p> <p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de didanosina y estavudina.</p>	<p>La didanosina se debe administrar en ayunas 2 horas después de que atazanavir se administre con alimentos. No se espera que la administración de forma conjunta de estavudina con atazanavir altere significativamente la exposición de estavudina.</p>
<p>Didanosina (cápsulas gastroresistentes) 400 mg dosis única (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Didanosina (con comida)</p> <p>Didanosina AUC ↓34% (↓41% ↓27%)</p> <p>Didanosina C_{máx} ↓38% (↓48% ↓26%)</p> <p>Didanosina C_{mín} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir cuando se administró con didanosina gastroresistente, pero la administración con alimentos disminuyó las concentraciones de didanosina.</p>	

<p>Tenofovir disoproxilo 245 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p> <p>Estudios realizados en pacientes infectados por VIH</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir C_{máx} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C_{mín} ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* En un análisis combinado de varios ensayos clínicos, se comparó atazanavir/ritonavir 300/100 mg administrados de forma conjunta con tenofovir disoproxilo 245 mg (n=39) con atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>La eficacia de atazanavir/ritonavir en combinación con tenofovir disoproxilo en pacientes pretratados se ha demostrado en el ensayo clínico 045 y en el tratamiento de pacientes naive en el ensayo clínico 138 (ver las secciones 4.8 y 5.1). Se desconoce el mecanismo de interacción entre atazanavir y tenofovir disoproxilo.</p>	<p>Cuando se administra de forma conjunta con tenofovir disoproxilo, se recomienda que atazanavir 300 mg se administre con ritonavir 100 mg y con tenofovir disoproxilo 245 mg (todo como una dosis única con la comida).</p>
<p>Tenofovir disoproxilo 245 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Tenofovir disoproxilo AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir disoproxilo C_{máx} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir disoproxilo C_{mín} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales.</p>
<p>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINNs)</p>		
<p>Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{máx} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{mín} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>No se recomienda la administración de forma conjunta de efavirenz y atazanavir (ver sección 4.4)</p>

<p>Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 200 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{máx} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{mín} ↔12% (↓16% ↑49%)*/**</p> <p>* Cuando se comparó con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día durante la tarde sin efavirenz. Esta disminución de la C_{mín} 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.</p>	
<p>Nevirapina 200 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p> <p>Estudio realizado en pacientes infectados por VIH</p>	<p>Nevirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapina C_{máx} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapina C_{mín} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir C_{máx} ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir C_{mín} ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>* Cuando se comparó con atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg sin nevirapina. Esta disminución en la C_{mín} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de la interacción nevirapina/atazanavir es la inducción del CYP3A4.</p>	<p>No se recomienda la administración de forma conjunta de nevirapina y atazanavir (ver sección 4.4)</p>
<p>Inhibidores de la Integrasa</p>		

<p>Raltegravir 400 mg dos veces al día (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{máx} ↑24% Raltegravir C_{12h} ↑77%</p> <p>El mecanismo es la inhibición de la UGT1A1.</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
<p>Inhibidores de la Proteasa del VHC</p>		
<p>Boceprevir 800 mg tres veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Boceprevir AUC ↔5% Boceprevir C_{máx} ↔7% Boceprevir C_{mín} ↔18%</p> <p>Atazanavir AUC ↓ 35% Atazanavir C_{máx} ↓ 25% Atazanavir C_{mín} ↓ 49%</p> <p>Ritonavir AUC ↓ 36% Ritonavir C_{máx} ↓ 27% Ritonavir C_{mín} ↓ 45%</p>	<p>La administración de forma conjunta de atazanavir/ritonavir con boceprevir dio como resultado una exposición menor a atazanavir, que puede estar asociada con una menor eficacia y una pérdida del control del VIH. Esta administración de forma conjunta se podría valorar caso a caso cuando se considere necesario, en pacientes con cargas virales del VIH suprimidas y con cepas virales del VIH sin sospecha de resistencia al tratamiento frente al VIH. Se garantizará un aumento de la monitorización clínica y de laboratorio de la supresión del VIH.</p>
<p>ANTIBIÓTICOS</p>		

<p>Clarithromicina 500 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>Clarithromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromicina C_{máx} ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromicina C_{mín} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritromicina 14-OH claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritromicina C_{máx} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritromicina C_{mín} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{máx} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{mín} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>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.</p>	<p>No se pueden hacer recomendaciones en relación a la reducción de dosis; por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se administre de forma conjunta atazanavir con claritromicina.</p>
ANTIFÚNGICOS		
<p>Ketoconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir.</p>	<p>Se deben utilizar con precaución ketoconazol e itraconazol con atazanavir/ritonavir. No se recomiendan dosis elevadas de ketoconazol e itraconazol (>200 mg/día).</p>
<p>Itraconazol</p>	<p>Itraconazol, como ketoconazol, es un potente inhibidor así como un sustrato del CYP3A4.</p> <p>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.</p>	

<p>Voriconazol 200 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)</p> <p>Sujetos con al menos un alelo CYP2C19 funcional.</p>	<p>Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C_{máx} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C_{mín} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{máx} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{mín} ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{máx} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{mín} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>En la mayoría de los pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se espera una reducción en las exposiciones a voriconazol y atazanavir.</p>	<p>No se recomienda la administración de forma conjunta 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).</p> <p>Cuando se requiera tratamiento con voriconazol, se debe determinar, si es posible, el genotipo CYP2C19 de los pacientes.</p> <p>Por lo tanto, si la combinación es inevitable, las recomendaciones según el status del CYP2C19 son las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Si no es posible realizar la determinación del genotipo, se debe realizar una completa monitorización de la seguridad y eficacia</p>
---	---	---

<p>Voriconazol 50 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)</p> <p>Sujetos sin un alelo CYP2C19 funcional.</p>	<p>Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol C_{máx} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C_{mín} ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{máx} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{mín} ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{máx} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{mín} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>En un pequeño número de pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se esperan exposiciones a voriconazol significativamente aumentadas.</p>	
<p>Fluconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Las concentraciones de atazanavir y fluconazol no se modificaron significativamente cuando atazanavir/ritonavir se administró de forma conjunta con fluconazol.</p>	<p>No se necesitan ajustes de dosis para fluconazol y atazanavir.</p>
<p>ANTIMICOBACTERIANOS</p>		

<p>Rifabutina 150 mg dos veces a la semana (atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutina C_{máx} ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutina C_{mín} ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)** 25-O-desacetil-rifabutina C_{máx} ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-desacetil-rifabutina C_{mín} ↑1045% (↑715% ↑1510%)**</p> <p>** Cuando se comparó con rifabutina 150 mg una vez al día sola. Rifabutina total y 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>En estudios previos, la farmacocinética de atazanavir no fue alterada por rifabutina.</p>	<p>Cuando se administra con atazanavir, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo Lunes-Miércoles-Viernes). Se deberá asegurar un aumento de la monitorización de 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. Se debe tener en cuenta que la dosis dos veces a la semana de 150 mg podría no aportar una exposición óptima a rifabutina y por tanto conducir a un riesgo de resistencia a rifamicina y al fracaso del tratamiento. No se necesita ajuste de dosis para atazanavir.</p>
<p>Rifampicina</p>	<p>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.</p>	<p>La combinación de rifampicina y atazanavir está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
<p>ANTIPSICÓTICOS</p>		

Quetiapina	Se espera un aumento de las concentraciones de quetiapina, debido a la inhibición del CYP3A4 por atazanavir.	La administración de forma conjunta 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 del receptor H ₂		
Sin tenofovir		
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 , si se administra de forma conjunta 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) se puede considerar 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 _{máx} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{mín} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{máx} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{mín} ↓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 _{máx} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{mín} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Con tenofovir disoproxilo 245 mg una vez al día		
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 , si se administra de forma conjunta atazanavir/ ritonavir con tenofovir disoproxilo y un antagonista de receptor-H ₂ ,

Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{máx} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{mín} ↓19% (↓37% ↑5%)*	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 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{máx} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{mín} ↓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%)* Atazanavir C _{máx} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{mín} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{máx} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{mín} ↔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 245 mg todos como dosis única con comida. Si se comparase con atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg sin tenofovir disoproxilo, 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		

<p>Omeprazol 40 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir (am): 2 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C_{máx} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C_{mín} ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>No se recomienda la administración de forma conjunta 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 se deben superar las dosis de inhibidor de la bomba de protones comparables a 20 mg de omeprazol (ver sección 4.4).</p>
---	---	--

<p>Omeprazol 20 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir (am): 1 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C_{máx} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C_{mín} ↓31% (↓46% ↓12%)*</p> <p>* Cuando se comparó con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día.</p> <p>El descenso en AUC, C_{máx}, y C_{mín} no se mitigó cuando una dosis aumentada de atazanavir/ritonavir (400/100 mg una vez al día) se separó temporalmente del omeprazol 12 horas. Aunque no se ha 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.</p>	
<p>Antiácidos</p>		
<p>Antiácidos y medicamentos que contienen tampones</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir pueden ser la consecuencia del aumento del pH gástrico si se administran antiácidos, incluidos medicamentos tamponados, con atazanavir.</p>	<p>Atazanavir se debe administrar 2 horas antes o 1 hora después de los antiácidos o medicamentos tamponados.</p>
<p>ANTAGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR-ALFA 1</p>		
<p>Alfuzosina</p>	<p>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.</p>	<p>La administración de forma conjunta de alfuzosina con atazanavir está contraindicada (ver sección 4.3)</p>
<p>ANTICOAGULANTES</p>		

Warfarina	La administración de forma conjunta con atazanavir tiene el potencial de aumentar o disminuir las concentraciones de warfarina.	Se recomienda monitorizar estrechamente el INR (siglas en inglés de International Normalised Ratio o Índice Internacional Normalizado) durante el tratamiento con atazanavir, especialmente al inicio del tratamiento.
ANTIEPILEPTICOS		
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 se debe utilizar con precaución en combinación con atazanavir. Si es necesario, monitorizar las concentraciones séricas de carbamazepina y ajustar la dosis en consecuencia. Se debe realizar 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 se deben utilizar con precaución en combinación con atazanavir/ritonavir. Cuando atazanavir/ritonavir se administra de forma conjunta con fenitoína o fenobarbital, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis de fenitoína o fenobarbital. Se debe realizar una estrecha monitorización de la respuesta virológica del paciente.
Lamotrigina	La administración de forma conjunta de lamotrigina y atazanavir/ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lamotrigina debido a la inducción de la UGT1A4.	Lamotrigina se debe utilizar 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		

Irinotecán	Atazanavir inhibe la UGT y puede interferir con el metabolismo del irinotecán, produciendo un aumento de las toxicidades de irinotecán.	Si atazanavir se administra de forma conjunta con irinotecán, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente por si aparecen reacciones adversas relacionadas con irinotecán
Inmunosupresores		
Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus	Las concentraciones de estos inmunosupresores pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta 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 aumentar cuando se administran de forma conjunta 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		
Bepridilo	No se debe utilizar Atazanavir en combinación con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho.	La administración de forma conjunta con bepridilo está contraindicada (ver sección 4.3)

<p>Diltiazem 180 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{máx} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{mín} ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil-diltiazem C_{máx} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil-diltiazem C_{mín} ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir. Hubo un aumento del intervalo máximo PR comparado con atazanavir solo. No se ha estudiado la administración de forma conjunta de diltiazem y atazanavir/ritonavir. El mecanismo de la interacción diltiazem/atazanavir es la inhibición del CYP3A4.</p>	<p>Se recomienda una reducción de la dosis inicial de diltiazem hasta un 50%, con valoración posterior según sea necesario y la monitorización del electrocardiograma.</p>
<p>Verapamilo</p>	<p>Las concentraciones séricas de verapamilo pueden estar aumentadas por atazanavir debido a la inhibición del CYP3A4.</p>	<p>Se debe tener precaución cuando se administra de forma conjunta verapamilo con atazanavir.</p>
<p>CORTICOSTEROIDES</p>		

<p>Fluticasona propionato intranasal 50 µg 4 veces al día durante 7 días (ritonavir 100 mg cápsulas dos veces al día)</p>	<p>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.</p>	<p>No se recomienda la administración de forma conjunta de atazanavir/ritonavir y estos glucocorticoides, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides (ver sección 4.4). Se debe considerar 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, se puede requerir una reducción progresiva de la dosis durante un mayor periodo de tiempo.</p>
--	---	---

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Inhibidores PDE5

<p>Sildenafil, tadalafilo, vardenafilo</p>	<p>Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo se metabolizan mediante el CYP3A4. La administración de forma conjunta con atazanavir puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los acontecimientos adversos asociados a la PDE5, incluidos hipotensión, cambios en la visión y priapismo. El mecanismo de esta interacción es la inhibición del CYP3A4.</p>	<p>Se debe advertir a los pacientes sobre estos posibles efectos adversos cuando se utilizan inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil con atazanavir (ver sección 4.4).</p> <p>Ver también HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR en esta tabla para mayor información sobre la administración de forma conjunta de atazanavir con sildenafil.</p>
---	--	--

MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS MEDICINALES

<p>Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)</p>	<p>Se puede esperar que la utilización concomitante de la hierba de San Juan con atazanavir produzca una reducción significativa de los niveles plasmáticos de atazanavir. Este efecto se puede deber a una inducción del CYP3A4. Hay riesgo de pérdida de efecto terapéutico y de desarrollo de resistencia (ver sección 4.3).</p>	<p>La administración de forma conjunta de atazanavir con productos que contengan hierba de San Juan está contraindicada.</p>
<p>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES</p>		
<p>Etinilestradiol 25 µg + norgestimato (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Etinilestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C_{máx} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C_{mín} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimato AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimato C_{máx} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimato C_{mín} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Aunque la concentración de etinilestradiol aumentó 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.</p> <p>El aumento 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.</p>	<p>Si se administra un anticonceptivo oral 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 de la pauta posológica del anticonceptivo. La administración de forma conjunta de atazanavir/ritonavir con otros anticonceptivos hormonales o anticonceptivos orales que contengan progestágenos distintos de norgestimato no se ha estudiado y por lo tanto se debe evitar. Se recomienda un método alternativo fiable de anticoncepción.</p>

<p>Etinilestradiol 35 µg + noretindrona (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>Etinilestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiol C_{máx} ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiol C_{mín} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindrona AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrona C_{máx} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrona C_{mín} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>El aumento en la exposición a un progestágeno, puede producir efectos adversos relacionados (p.ej. resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y pequeños sangrados vaginales) afectando posiblemente al cumplimiento del tratamiento.</p>	
<p>AGENTES HIPOLIPEMIANTES</p>		
<p>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</p>		
<p>Simvastatina Lovastatina</p>	<p>Simvastatina y lovastatina son altamente dependientes del CYP3A4 para su metabolismo y la administración de forma conjunta con atazanavir puede producir un aumento de sus concentraciones.</p>	<p>La administración de forma conjunta de simvastatina o lovastatina con atazanavir está contraindicada debido al riesgo aumentado de miopatía incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.3).</p>
<p>Atorvastatina</p>	<p>El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar también con atorvastatina, que también se metaboliza mediante el CYP3A4.</p>	<p>No se recomienda la administración de forma conjunta 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 de la seguridad (ver sección 4.4).</p>

Pravastatina Fluvastatina	<p>Aunque no se ha estudiado, existe la posibilidad de un aumento en la exposición a pravastatina o fluvastatina cuando se administran de forma conjunta con inhibidores de la proteasa. Pravastatina no se metaboliza por el CYP3A4. Fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.</p>	<p>Se debe realizar con precaución.</p>
AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	<p>La administración de forma conjunta con atazanavir puede producir un aumento en las concentraciones de salmeterol y un aumento de los acontecimientos adversos asociados a salmeterol.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.</p>	<p>No se recomienda la administración de forma conjunta de salmeterol con atazanavir (ver sección 4.4).</p>
OPIOIDES		
Buprenorfina, una vez al día, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	<p>Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C_{máx} ↑37% Buprenorfina C_{mín} ↑69%</p> <p>Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C_{máx} ↑61% Norbuprenorfina C_{mín} ↑101%</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 y UGT1A1. Las concentraciones de atazanavir (cuando se administra con ritonavir) no se vieron significativamente afectadas.</p>	<p>La administración de forma conjunta con atazanavir con ritonavir requiere monitorización clínica de la sedación y los efectos cognitivos. Se debe considerar una reducción de la dosis de buprenorfina.</p>
Metadona, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 400 mg una vez al día)	<p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de metadona. Dado que dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) no han demostrado tener ningún efecto significativo sobre las concentraciones de metadona, no se espera interacción si la metadona se administra de forma conjunta con atazanavir, en base a estos datos.</p>	<p>No es necesario un ajuste de dosis si la metadona se administra de forma conjunta con atazanavir.</p>
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR		
Inhibidores PDE5		

<p>Sildenafil</p>	<p>La administración de forma conjunta con atazanavir puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los acontecimientos adversos asociados al inhibidor de la PDE5.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.</p>	<p>No se ha establecido una dosis segura y eficaz en combinación con atazanavir, cuando sildenafil se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.</p> <p>Sildenafil está contraindicado cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).</p>
<p>SEDANTES</p>		
<p>Benzodiazepinas</p>		
<p>Midazolam Triazolam</p>	<p>Midazolam y triazolam se metabolizan extensamente mediante el CYP3A4.</p> <p>La administración de forma conjunta con atazanavir puede producir un aumento elevado en la concentración de estas benzodiazepinas.</p> <p>No se ha estudiado la interacción para la administración de forma conjunta de atazanavir con benzodiazepinas. En base a los datos observados con otros inhibidores del CYP3A4, se espera 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 aumento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam.</p>	<p>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 administra de forma conjunta con midazolam por vía parenteral, se debe realizar en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en un entorno similar que asegure una estrecha monitorización clínica y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</p>

En caso de que se retire ritonavir de la pauta posológica recomendada de atazanavir potenciado (ver sección 4.4).

Se aplicarían las mismas recomendaciones para interacciones entre medicamentos excepto:

- que no se recomienda la administración de forma conjunta con tenofovir, boceprevir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, inhibidores de la bomba de protones y buprenorfina.
- que no se recomienda la administración de forma conjunta con famotidina, pero si fuera necesario, atazanavir sin ritonavir se debe administrar, o bien 2 horas después de famotidina o 12 horas antes. Ninguna dosis única de famotidina 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 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 si se compara a las de fluticasona administrada sola
- si se administra un anticonceptivo oral 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 sólo se han realizado en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas (datos entre 300 y 1.000 embarazos) indican que atazanavir no produce malformaciones. 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 o 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 lactantes 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 lactantes (15%) de mujeres tratadas con atazanavir/ritonavir 300/100 mg y cuatro de los 20 lactantes (20%) de mujeres tratadas con atazanavir/ritonavir 400/100 mg desarrollaron bilirrubina grado 3-4. No hubo evidencia de ictericia patológica y seis de los 40 lactantes en este estudio recibieron fototerapia durante un máximo de 4 días. No se reportaron casos de kernicterus en recién nacidos.

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 recién nacidos y lactantes. Se debe considerar un control adicional durante el periodo anterior al parto.

Lactancia

Se ha detectado atazanavir en la leche materna. Como regla general, se recomienda que las mujeres con infección por VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad preclínica y de desarrollo embrionario temprano realizados en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual sin efectos sobre el apareamiento o la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que se ha notificado la aparición de mareos durante el tratamiento con pautas posológicas 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) o 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 consistentes 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 que la ictericia y los niveles elevados de bilirrubina total, fueron notificados con mayor 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 cierta gravedad notificadas frecuentemente y con al menos una posible relación con pautas posológicas que contienen atazanavir y uno o varios ITIANs 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 han notificado casos de enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el VIH tratados con atazanavir, con o sin ritonavir, durante la vigilancia poscomercialización. Un amplio estudio observacional prospectivo ha mostrado una asociación entre un aumento en la incidencia de la enfermedad renal crónica y la exposición acumulada al tratamiento que contiene atazanavir/ritonavir en pacientes infectados por VIH con una TFGe inicialmente normal. Esta asociación fue observada independientemente de la exposición a tenofovir disoproxil. Se deben mantener controles regulares de la función renal de los pacientes a lo largo de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas de atazanavir se basa en los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización. La frecuencia se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría 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 hepato biliares:	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 vesiculobullosos, eccema, vasodilatación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	poco frecuentes: atrofia muscular, artralgia, mialgia; raras: miopatía
Trastornos renales y urinarios:	poco frecuentes: nefrolitiasis ^a , hematuria, proteinuria, polaquiuria, nefritis intersticial; enfermedad renal crónica ^a ; raras: dolor renal
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 poscomercialización, 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 aleatorizados controlados y otros ensayos clínicos disponibles (n = 2.321).

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves o la hepatitis autoinmune); sin embargo, la notificación acerca del tiempo de aparición de las lesiones 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 del 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).

Alteraciones de laboratorio

La alteración de laboratorio notificada con más frecuencia en pacientes que recibieron pautas posológicas de tratamiento conteniendo atazanavir y uno o más ITIANs fue el aumento de la bilirrubina total, notificada predominantemente como elevación de bilirrubina indirecta [no conjugada] (87% Grado 1, 2, 3 o 4). Se observó elevación de bilirrubina total Grado 3 o 4 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 alteraciones de laboratorio clínicamente significativas (Grado 3 o 4) notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron pautas posológicas conteniendo atazanavir y uno o más ITIANs 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%).

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

Población pediátrica

En un ensayo clínico AI424-020, pacientes pediátricos de 3 meses y de menos de 18 años de edad que recibieron o bien la formulación del polvo oral o la formulación en cápsulas, recibieron tratamiento con atazanavir durante una media 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 alteración de laboratorio notificada más frecuentemente en pacientes pediátricos que recibían atazanavir fue elevación de la bilirrubina total ($\geq 2,6$ 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 y de menos de 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 ($\geq 2,6$ 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/SGPT de forma más frecuente en pacientes pediátricos que en adultos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la 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 o 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 o 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 coinfectados fue comparable entre atazanavir y otras pautas posológicas comparadoras (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 de sobredosis aguda en humanos con atazanavir es limitada. Voluntarios sanos tomaron dosis únicas de hasta 1.200 mg sin efectos adversos sintomáticos. A dosis elevadas que provoquen altas exposiciones 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 las secciones 4.4 y 4.8).

El tratamiento a la sobredosis con atazanavir debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de las constantes vitales y electrocardiograma (ECG), y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, se debe eliminar el atazanavir no absorbido mediante emesis o lavado gástrico. También se puede administrar carbón activo para facilitar la eliminación del medicamento no absorbido. No existe un antídoto específico para la sobredosis con atazanavir. Puesto que atazanavir se metaboliza en gran medida en el hígado y está muy unido a proteínas, es poco probable que la diálisis sea beneficiosa en la eliminación de cantidades significativas de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivíricos de uso sistémico, inhibidor 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 todos los grupos monofiléticos analizados) y anti-VIH-2 en cultivos celulares.

Resistencia

Tratamiento antirretroviral en pacientes adultos naïve

En ensayos clínicos de tratamiento antirretroviral en pacientes naïve tratados con atazanavir sin potenciar, la sustitución I50L, algunas veces en combinación con la mutación A71V, es la mutación 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 naïve tratados con atazanavir potenciado, la sustitución I50L no

apareció en ningún paciente sin mutaciones a IP de base. 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. “Mutaciones de novo” en el tratamiento de pacientes naive que han fracasado a tratamiento con atazanavir + ritonavir (Estudio 138, 96 semanas)	
Frecuencia	Mutación IP de novo (n= 26)^a
>20%	ninguna
10-20%	ninguna

^a Número de pacientes con genotipos pareados clasificados como fracaso virológico (ARN VIH \geq 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 a 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 naive.

Tabla 4. “Mutaciones de novo” en el tratamiento de pacientes previamente tratados que han fracasado al tratamiento con atazanavir + ritonavir (Estudio 045, 48 semanas)	
Frecuencia	Mutación 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 \geq 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).

Ninguna de las mutaciones de novo (ver Tabla 4) son específicas para atazanavir y podrían indicar la reaparición de una resistencia ya registrada sobre 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 mutaciones de resistencias mayores y menores anteriormente descritas e 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 disoproxil/emtricitabina (245 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 una actividad antiviral sostenida (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 valores 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)
Log10 de la variación media del ARN VIH a partir de valores basales (log10 copias/ml)				
Todos los pacientes	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
Variación media del recuento CD4, a partir de valores basales células/mm³				
Todos los pacientes	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Variación media del recuento CD4, a partir de valores basales células/mm³				
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/emtricitabina (dosis fijas 245 mg/200 mg comprimidos una vez al día).

^c Lopinavir/RTV con tenofovir disoproxilo/emtricitabina (dosis fijas 245 mg/200 mg comprimidos una vez al día).

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

^e Análisis por protocolo: excluyendo abandonos 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 replicación de 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 un 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 disoproxil (ver las secciones 4.5 y 4.8) y un ITIAN, en pacientes con fracaso virológico con 2 o más pautas posológicas previas que contienen como mínimo un IP, un ITIAN y un ITINN. Para los pacientes aleatorizados, la media del tiempo de exposición previa a antirretrovirales fue de 138 semanas para los IPs, 281 semanas para los ITIANs, y 85 semanas para los ITINNs. En el momento basal, el 34% de los pacientes recibían un IP y el 60% un ITINN. Quince de los 120 (13%) pacientes del brazo de tratamiento atazanavir + ritonavir y 17 de los 123 (14%) pacientes del brazo de tratamiento lopinavir + ritonavir presentaron 4 o más de las mutaciones 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 mutaciones a ITIAN.

La variable principal de evaluación fue la diferencia del tiempo promedio en la variación respecto a los valores basales de ARN del VIH a lo largo de 48 semanas (Tabla 6).

Tabla 6: Resultados de eficacia a la semana 48ª 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
Log10 de la variación media del ARN VIH frente al nivel basal, (log10 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 según valores basales seleccionados de mutaciones a IP,^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
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Variación media de CD4 frente a niveles basales, células/mm³						

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 log₁₀ copias/ml (rango: 2,6 a 5,88 log₁₀ copias/ml).
- ^b ATV/RTV con tenofovir disoproxilo/emtricitabina (dosis fija 245 mg/200 mg comprimidos una vez al día).
- ^c LPV/RTV con tenofovir disoproxilo/emtricitabina (dosis fija 245 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 Las mutaciones 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 las variaciones de los valores basales de 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 de tiempo promedio de 0,11, intervalo de confianza de 97,5% [-0,15, 0,36]). Mediante el análisis “por tratamiento” excluyendo los valores perdidos, 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 las variaciones de los valores basales 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 perdidos, 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 este ensayo, 182 pacientes pediátricos (81 naive-antirretroviral y 101 pretratados con antirretrovirales) recibieron de forma general atazanavir (cápsulas o formulación en polvo) una vez al día, con o sin ritonavir, en combinación con dos ITIANs.

Los datos clínicos como resultado de este estudio no son adecuados para respaldar 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. En pacientes pediátricos naive, la media del recuento basal de células CD4 fue de 344 células/mm³ (rango: 2 a 800 células/mm³) y la media del ARN del VIH 1 basal en plasma fue de 4,67 log₁₀ copias/ml (rango: 3,70 a 5,00 log₁₀ copias/ml). En pacientes pediátricos tratados previamente, la media del recuento basal de células CD4 fue de 522 células/mm³ (rango: 100 a 1157 células/mm³) y la media del ARN del VIH-1 basal en plasma fue de 4,09 log₁₀ copias/ml (rango: 3,28 a 5,00 log₁₀ copias/ml).

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

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 <50copias/ml, %^a		
Todos los pacientes	81 (13/16)	24 (6/25)
ARN VIH <400copias/ml, %^a		
Todos los pacientes	88 (14/16)	32 (8/25)
Variación media de CD4 frente a niveles basales, células/mm³		
Todos los pacientes	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
ARN VIH <50 copias/ml según valores basales seleccionados de las mutaciones a IP c % (respondedor/evaluables)		
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 de resistencia a IP: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90MMutaciones menores de resistencia a IP: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Incluye pacientes con datos de resistencia en los valores basales. 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_{máx} de 4466 (42%) ng/ml, que apareció aproximadamente a las 2,5 horas. La media geométrica (CV %) para atazanavir, C_{mín} 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_{máx} de 2298 (71) ng/ml que apareció aproximadamente a las 2,0 horas. La media geométrica (CV%) para atazanavir, C_{mín} y AUC fueron 120 (109) ng/ml y 14874 (91) ng•h/ml, respectivamente.

Efecto de los alimentos: La administración de forma conjunta de atazanavir y ritonavir con alimentos optimiza la biodisponibilidad del atazanavir. La administración de forma conjunta 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_{máx} como de la concentración a 24 horas de atazanavir con relación a las condiciones en ayunas. La administración de forma conjunta 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_{máx} 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 estudio de dosis múltiples en pacientes infectados por VIH a los que se administró 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 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 ¹⁴C-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-∞) fue un 42% mayor en los sujetos con insuficiencia hepática que en sujetos sanos. La semivida 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 de edad avanzada). 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

Parámetro Farmacocinético	atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg		
	Segundo Trimestre (n=9)	Tercer Trimestre (n=20)	Post-parto (n=36)
C _{máx} 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 _{mín} ng/mlb 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_{mín} 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_{mín}, C_{máx} y AUC) en pacientes pediátricos sea similar a la observada en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad a 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 hepáticas, 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 a la observada en humanos a los que se administró una dosis de 400 mg una vez al día. En ratones hembras, la exposición de atazanavir a la dosis que produjo necrosis hepática fue 12 veces la dosis de 400 mg una vez al día que se administró en humanos. El colesterol sérico y la glucosa aumentaron de un nivel mínimo a a un nivel leve 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 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 (ADP90) en un estudio con fibras de Purkinje en conejos. Se observaron cambios electrocardiográficos (bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR, prolongación del intervalo QT y prolongación del complejo QRS) sólo en un estudio inicial de toxicidad oral realizado en perros, de 2 semanas de duración. Estudios posteriores de 9 meses sobre la toxicidad oral en perros no mostraron cambios electrocardiográficos relacionados con el medicamento. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos preclínicos. No pueden descartarse los efectos cardíacos potenciales de este producto en humanos (ver las secciones 4.4 y 4.8). En casos de sobredosis se debe considerar la potencial prolongación del intervalo PR (ver sección 4.9).

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual, sin que tuviera efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos al administrar dosis tóxicas para las madres. En conejas preñadas se observaron lesiones macroscópicas del estómago e intestinos una vez muertas o moribundas, después de recibir dosis entre 2 y 4 veces la dosis más alta administrada en un estudio definitivo de desarrollo embrionario. En la valoración del desarrollo antes y después del nacimiento en ratas, atazanavir produjo una reducción transitoria en el peso corporal en las camadas al administrar dosis tóxicas para las madres. La exposición sistémica a atazanavir a dosis que daban lugar a 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 sí 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, ni lesiones en el ADN del duodeno (evaluación hecha a través de Ensayo Cometa o SCGE), tampoco provocó reparación no programada del ADN en el hígado, a concentraciones plasmáticas y tisulares que excedieran a aquellas que habían resultado clastogénicas *in vitro*.

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo de atazanavir en ratones y ratas, se observó un aumento en la incidencia de adenomas hepáticos benignos únicamente en ratones hembras. El aumento en la incidencia de adenomas hepáticos benignos en ratones hembra fue probablemente secundario a los cambios hepáticos citotóxicos manifestados por la necrosis de algunas células aisladas y se considera que no tiene relevancia en humanos para los niveles de exposición terapéutica previstos. No hubo hallazgos potencialmente tumorales 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

Atazanavir Stada 200 mg cápsulas duras EFG:

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato
Crospovidona (Tipo A) (E1202)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta de la cápsula:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Indigotina (E132)
Tinta de impresión blanca:
Shellac
Dióxido de titanio (E171)
Propilenglicol (E1520)

Atazanavir Stada 300 mg cápsulas duras EFG:

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato
Crospovidona (Tipo A) (E1202)

Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta de la cápsula:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Indigotina (E132)
Óxido de hierro rojo (E172)
Tinta de impresión blanca:
Shellac
Dióxido de titanio (E171)
Propilenglicol (E1520)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Para frascos:
Tras la primera apertura:
200 mg: 4 meses
300 mg: 2 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Atazanavir Stada 200 mg cápsulas duras EFG:

- Blísteres precortados y unidosis de Al-OPA/Al/PVC que contienen 60 x 1 cápsulas duras; 10 blísteres de 6 x 1 cápsulas duras cada uno.
- Blísteres de Al-OPA/Al/PVC que contienen 60 cápsulas duras; 10 blísteres de 6 cápsulas duras cada uno.
- Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados con cierre de polipropileno a prueba de niños. Cada frasco contiene 60 cápsulas duras.

Atazanavir Stada 300 mg cápsulas duras EFG:

- Blísteres precortados y unidosis de Al-OPA/Al/PVC que contienen 30 x 1 cápsulas duras; 5 blísteres de 6 x 1 cápsulas duras cada uno.
- Blísteres de Al-OPA/Al/PVC que contienen 30 cápsulas duras; 5 blísteres de 6 cápsulas duras cada uno.
- Envase múltiple que contiene 90 x 1 (3 paquetes de 30 x 1) cápsulas duras en blísteres precortados y unidosis de Al-OPA/Al/PVC.
- Envase múltiple que contiene 90 (3 paquetes de 30) cápsulas duras en blísteres de Aluminio-OPA/Alu/PVC.
- Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados con cierre de polipropileno a prueba de niños. Cada frasco contiene 30 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atazanavir Stada 200 mg cápsulas duras EFG, N°Reg.:
Atazanavir Stada 300 mg cápsulas duras EFG, N°Reg.:

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

Abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019