Bristol-Myers Squibb

ORIGINAL

REYATAZ®
ATAZANAVIR
Cápsulas

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Presentación	***x 150 mg***	***x 200 mg***	***x 300 mg***
Cada cápsula contiene:			
Atazanavir base (como sulfato)	150 mg	200 mg	300 mg
Excipientes:			
Lactosa monohidrato	82,18 mg	109,57 mg	164,36 mg
Crospovidona	16,22 mg	21,63 mg	32,44 mg
Estearato de magnesio	1,08 mg	1,44 mg	2,16 mg

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antirretroviral, antiVIH.

INDICACIONES Y USO

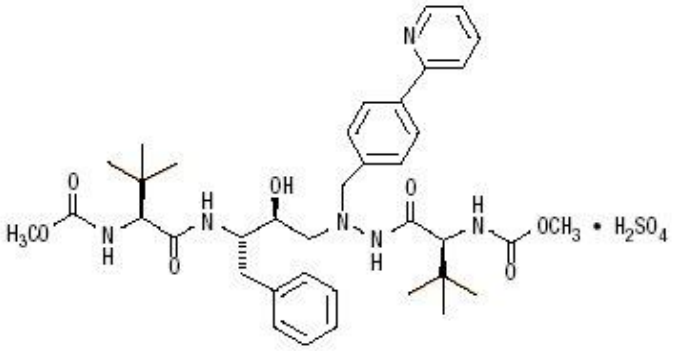
REYATAZ® (atazanavir) está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 para pacientes a partir de los 6 años de edad.
Limitaciones de uso:

- No se recomienda usar REYATAZ en pacientes pediátricos menores a 3 meses de edad debido al riesgo de kernicterus.
- El uso de REYATAZ/ritonavir en pacientes con experiencia en el tratamiento debe ser guiado por el número de sustituciones/mutaciones basales primarias resistentes al inhibidor de proteasa *[véase Microbiología]*.

DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo de REYATAZ Cápsulas es sulfato de atazanavir, un inhibidor de la proteasa del VIH-1.

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



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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El atazanavir es un fármaco antirretroviral contra el VIH-1 *[véase Microbiología]*.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

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

Se determinaron los efectos electrocardiográficos del atazanavir en un estudio de farmacología clínica efectuado en 72 individuos sanos. Se compararon dosis orales de 400 mg (dosis máxima recomendada) y 800 mg (dos veces la dosis máxima recomendada) con el placebo; el atazanavir no produjo ningún efecto dependiente de la concentración sobre el intervalo QTc (usando la corrección de Fridericia). En 1793 pacientes infectados con VIH que recibieron regímenes antirretrovirales, la prolongación del intervalo QTc fue comparable en los regímenes con atazanavir y con el control. Ningún individuo sano

ni paciente infectado con VIH tratado con atazanavir en los ensayos clínicos tuvo un intervalo QTc >500 mseg *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Farmacocinética

La farmacocinética del atazanavir se evaluó en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados con VIH después de la administración de REYATAZ 400 mg una vez por día y después de la administración de REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (véase Tabla 1).

Tabla 1: Farmacocinética del atazanavir en estado estacionario en individuos sanos o pacientes infectados con VIH después de ingerir alimentos

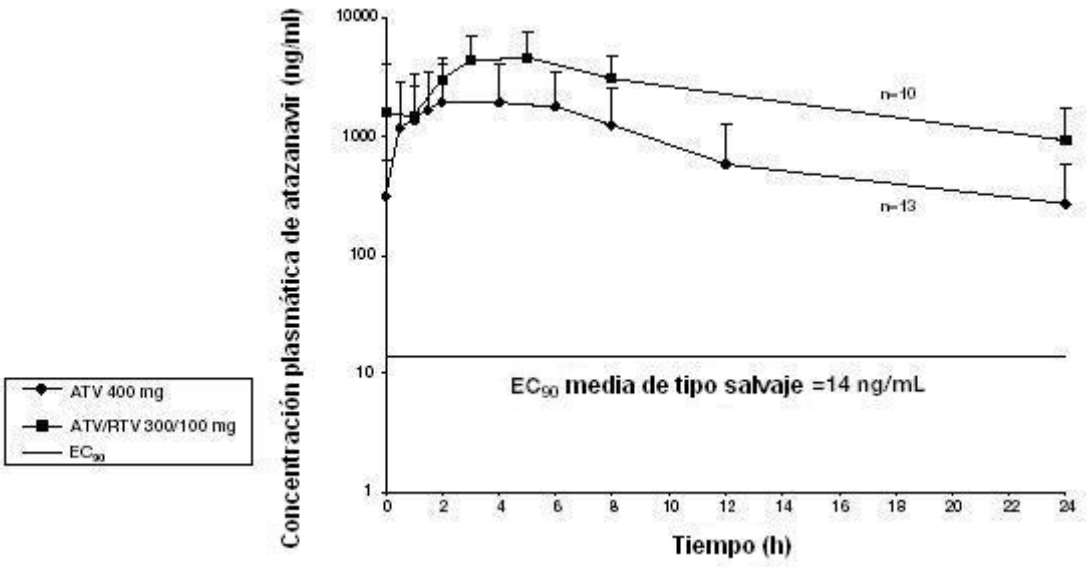
	400 mg una vez por día		**300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día**	
Parámetro	**Individuos sanos (n=14)**	**Pacientes infectados con VIH (n=13)**	**Individuos sanos (n=28)**	**Pacientes infectados con VIH (n=10)**
$C_{máx}$ (ng/ml)				
Media geométrica (CV%)	5199 (26)	2298 (71)	6129 (31)	4422 (58)
Media (SD)	5358 (1371)	3152 (2231)	6450 (2031)	5233 (3033)
$T_{máx}$ (h)				
Mediana	2,5	2,0	2,7	3,0
ABC (ng●h/ml)				
Media geométrica (CV%)	28132 (28)	14874 (91)	57039 (37)	46073 (66)
Media (SD)	29303 (8263)	22262 (20159)	61435 (22911)	53761 (35294)
T-medio (h)				
Media (SD)	7,9 (2,9)	6,5 (2,6)	18,1 (6,2)[a]	8,6 (2,3)
$C_{mín}$ (ng/ml)				
Media geométrica (CV%)	159 (88)	120 (109)	1227 (53)	636 (97)
Media (SD)	218 (191)	273 (298)[b]	1441 (757)	862 (838)

[a] n=26.

[b] n=12.

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

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



Absorción

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

Efecto de los alimentos

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

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

de grasas disminuyó el coeficiente de variación de ABC y $C_{máx}$ en aproximadamente 25% en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

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

Metabolismo

El atazanavir es extensamente metabolizado en el ser humano. Las principales vías de biotransformación del atazanavir en el ser humano consistieron en monooxigenación y dioxigenación. Otras vías de biotransformación menores para el atazanavir o sus metabolitos consistieron en glucuronidación, N-dealquilación, hidrólisis y oxigenación con deshidrogenación. Se han caracterizado dos metabolitos menores del atazanavir en plasma. Ninguno de ellos demostró actividad antiviral *in vitro*. Los estudios *in vitro* en los que se usaron microsomas hepáticos humanos sugirieron que el atazanavir es metabolizado por CYP3A.

Eliminación

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

Poblaciones específicas

Deterioro renal

En individuos sanos, la eliminación renal del atazanavir inalterado fue de aproximadamente el 7% de la dosis administrada. REYATAZ ha sido estudiado en sujetos adultos con deterioro renal severo (n=20), incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, con dosis múltiples de 400 mg una vez por día. La $C_{máx}$ media del atazanavir fue un 9% menor, el ABC fue un 19% mayor, y la $C_{mín}$ fue un 96% mayor en sujetos con deterioro renal severo no sometidos a hemodiálisis (n=10) que en sujetos de edad, peso y género similar con una función renal normal. En una sesión de diálisis de 4 horas, se eliminó el 2,1% de la dosis administrada. Cuando se administró atazanavir antes o después de la hemodiálisis (n=10), las medias geométricas para $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ fueron entre aproximadamente un

25% y un 43% menores que en los sujetos con una función renal normal. Se desconoce el mecanismo que opera detrás de esta disminución. No se recomienda usar REYATAZ en pacientes previamente tratados por VIH con enfermedad renal en estadío terminal sometidos a hemodiálisis *[véase Posología/Dosis y Administración]*.

Deterioro hepático

REYATAZ ha sido estudiado en pacientes adultos con deterioro hepático moderado a severo (14 pacientes con Child-Pugh B y 2 con Child-Pugh C) luego de una única dosis de 400 mg. El $AUC_{(0-\infty)}$ media fue 42% mayor en pacientes con deterioro de la función hepática en comparación con los voluntarios sanos. La vida media promedio de atazanavir en pacientes con deterioro hepático fue de 12,1 horas en comparación con 6,4 horas en voluntarios sanos. Se recomienda una reducción de la dosis a 300 mg para pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B) que no han experimentado fracaso virológico previo, ya que se prevén mayores concentraciones de atazanavir. No se recomienda usar REYATAZ en pacientes con deterioro hepático severo. La farmacocinética de REYATAZ en combinación con ritonavir no ha sido estudiada en pacientes con deterioro hepático; por lo tanto, la coadministración de REYATAZ con ritonavir no se recomienda en pacientes con cualquier grado de deterioro hepático *[véase Posología/Dosis y Administración]*.

Uso pediátrico

Los parámetros farmacocinéticos para el atazanavir en estado estacionario en pacientes pediátricos que toman la formulación en cápsulas fueron predichos por un modelo de farmacocinética poblacional y se resumen en la Tabla 2 por rangos de peso que corresponden a las dosis recomendadas *[véase Posología/Dosis y Administración]*.

Tabla 2: Farmacocinética predicha del atazanavir en estado estacionario (formulación en cápsulas) con ritonavir en pacientes pediátricos infectados con el VIH

Peso corporal (rango en kg)	Dosis de atazanavir/ritonavir (mg)	Media geométrica de $C_{máx}$ (ng/ml) (CV%)	Media geométrica de ABC (ng•h/ml) (CV%)	Media geométrica de $C_{mín}$ (ng/ml) (CV%)
15 a <35	200/100	3303 (86%)	37235 (84%)	538 (99%)
≥35	300/100	2980 (82%)	37643 (83%)	653 (89%)

Embarazo

Los datos farmacocinéticos de mujeres embarazadas infectadas con el VIH que recibieron REYATAZ Cápsulas con ritonavir se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Farmacocinética en estado estacionario de atazanavir con ritonavir en mujeres embarazadas infectadas con el VIH en estado alimentado

Parámetro farmacocinético	Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg		
	2do. trimestre (n=5[a])	3er. trimestre (n=20)	Post-parto[b] (n=34)
$C_{máx}$ (ng/ml)	3078,85	3291,46	5721,21
Media geométrica (CV%)	(50)	(48)	(31)
ABC (ng•h/ml)	27657,1	34251,5	61990,4
Media geométrica (CV%)	(43)	(43)	(32)
$C_{mín}$ (ng/ml)[c]	538,70	668,48	1462,59
Media geométrica (CV%)	(46)	(50)	(45)

[a] Los datos disponibles durante el 2do. trimestre son limitados.

[b] Las concentraciones máximas y las ABC del atazanavir demostraron ser aproximadamente 28–43% mayores durante el período post-parto (4–12 semanas) en comparación con las observadas históricamente en pacientes infectadas con el VIH no embarazadas. Las concentraciones plasmáticas mínimas del atazanavir fueron aproximadamente 2,2 veces mayores durante el período post-parto en comparación con aquellas observadas históricamente en pacientes infectadas con el VIH no embarazadas.

[c] $C_{mín}$ es la concentración 24 horas después de la dosis.

Datos sobre interacción medicamentosa

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

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

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

Sobre la base de los perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre REYATAZ y dapsona, trimetoprima/ sulfametoxazol, azitromicina o

eritromicina. REYATAZ no interactúa con sustratos de CYP2D6 (por ejemplo, nortriptilina, desipramina, metoprolol).

Se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas con REYATAZ y otros fármacos que probablemente se administren en forma concomitante y algunos fármacos que comúnmente se utilizan como sondas para determinar las interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la coadministración de REYATAZ en ABC, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ se sintetizan en las Tablas 4 y 5. Ni la didanosina EC ni el diltiazem tuvieron un efecto significativo sobre las exposiciones a atazanavir (véase la Tabla 5 para el efecto de atazanavir sobre las exposiciones a didanosina EC o diltiazem). REYATAZ no tuvo un efecto significativo sobre las exposiciones a didanosina (cuando se administró como comprimido con adición de buffer), estavudina o fluconazol. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, véase *Interacciones Medicamentosas*.

Tabla 4: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
atenolol	50 mg por día, d 7-11 (n=19) y d 19-23	400 mg por día, d 1-11 (n=19)	1,00 (0,89, 1,12)	0,93 (0,85, 1,01)	0,74 (0,65, 0,86)
boceprevir	800 mg tres veces por día, d 1-6, 25-31	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 10-31	atazanavir: 0,75 (0,64-0,88) ritonavir: 0,73 (0,64-0,83)	atazanavir: 0,65 (0,55-0,78) ritonavir: 0,64 (0,58-0,72)	atazanavir: 0,51 (0,44-0,61) ritonavir: 0,55 (0,45-0,67)
claritromicina	500 mg dos veces por día, d 7-10 (n=29) y d 18-21	400 mg por día, d 1-10 (n=29)	1,06 (0,93, 1,20)	1,28 (1,16, 1,43)	1,91 (1,66, 2,21)
didanosina (ddI) (comprimidos con búfer) más stavudina (d4T)[b]	ddI: 200 mg x 1 dosis d4T: 40 mg x 1 dosis (n=31)	400 mg x 1 dosis simultáneamente con ddI y d4T (n=31)	0,11 (0,06, 0,18)	0,13 (0,08, 0,21)	0,16 (0,10, 0,27)
	ddI: 200 mg x 1 dosis d4T: 40 mg x 1 dosis (n=32)	400 mg x 1 dosis 1 h después de ddI + d4T (n=32)	1,12 (0,67, 1,18)	1,03 (0,64, 1,67)	1,03 (0,61, 1,73)
efavirenz	600 mg por día, d 7-20 (n=27)	400 mg por día, d 1-20 (n=27)	0,41 (0,33, 0,51)	0,26 (0,22, 0,32)	0,07 (0,05, 0,10)
	600 mg por día, d 7-20 (n=13)	400 mg por día, d 1-6 (n=23), luego 300 mg/ritonavir 100 mg por día, 2 h antes de efavirenz, d 7-20 (n=13)	1,14 (0,83, 1,58)	1,39 (1,02, 1,88)	1,48 (1,24, 1,76)

Tabla 4: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
	600 mg por día, d 11-24 (pm) (n=14)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (pm) (n=22), luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-24 (pm), (simultáneamente con efavirenz) (n=14)	1,17 (1,08, 1,27)	1,00 (0,91, 1,10)	0,58 (0,49, 0,69)
famotidina	40 mg dos veces por día, d 7-12 (n=15)	400 mg por día, d 1-6 (n=45), d 7-12 (administración simultánea) (n=15)	0,53 (0,34, 0,82)	0,59 (0,40, 0,87)	0,58 (0,37, 0,89)
	40 mg dos veces por día, d 7-12 (n=14)	400 mg por día (pm), d 1-6 (n=14), d 7-12 (10 h después, 2 h antes de la famotidina) (n=14)	1,08 (0,82, 1,41)	0,95 (0,74, 1,21)	0,79 (0,60, 1,04)
	40 mg dos veces por día, d 11-20 (n=14)[c]	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (n=46), d 11-20[d] (administración simultánea) (n=14)	0,86 (0,79, 0,94)	0,82 (0,75, 0,89)	0,72 (0,64, 0,81)
	20 mg dos veces por día, d 11-17 (n=18)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día/tenofovir DF 300 mg por día, d 1-10 (am) (n=39), d 11-17 (am) (administración simultánea con famotidina am) (n=18)[d,e]	0,91 (0,84, 0,99)	0,90 (0,82, 0,98)	0,81 (0,69, 0,94)
	40 mg por día (pm), d 18-24 (n=20)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día/tenofovir DF 300 mg por día, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (12 h después de famotidina pm) (n=20)[e]	0,89 (0,81, 0,97)	0,88 (0,80, 0,96)	0,77 (0,63, 0,93)

Tabla 4: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
	40 mg dos veces por día, d 18-24 (n=18)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día/tenofovir DF 300 mg por día, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (10 h después de famotidina pm y 2 h antes de famotidina am) (n=18)[e]	0,74 (0,66, 0,84)	0,79 (0,70, 0,88)	0,72 (0,63, 0,83)
	40 mg dos veces por día, d 11-20 (n=15)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-10 (am) (n=46), luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-20 (am) (n=15)	1,02 (0,87, 1,18)	1,03 (0,86, 1,22)	0,86 (0,68, 1,08)
ketoconazol	200 mg por día, d 7-13 (n=14)	400 mg por día, d 1-13 (n=14)	0,99 (0,77, 1,28)	1,10 (0,89, 1,37)	1,03 (0,53, 2,01)
nevirapina[f,g]	200 mg dos veces por día, d 1-23 (n=23)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 4-13, luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 14-23 (n=23)[h]	0,72 (0,60, 0,86) 1,02 (0,85, 1,24)	0,58 (0,48, 0,71) 0,81 (0,65, 1,02)	0,28 (0,20, 0,40) 0,41 (0,27, 0,60)
omeprazol	40 mg por día, d 7-12 (n=16)[i]	400 mg por día, d 1-6 (n=48), d 7-12 (n=16)	0,04 (0,04, 0,05)	0,06 (0,05, 0,07)	0,05 (0,03, 0,07)
	40 mg por día, d 11-20 (n=15)[i]	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-20 (n=15)	0,28 (0,24, 0,32)	0,24 (0,21, 0,27)	0,22 (0,19, 0,26)
	20 mg por día, d 17-23 (am) (n=13)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 7-16 (pm) (n=27), d 17-23 (pm) (n=13)[j,k]	0,61 (0,46, 0,81)	0,58 (0,44, 0,75)	0,54 (0,41, 0,71)
	20 mg por día, d 17-23 (am) (n=14)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 7-16 (am) (n=27), luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 17-23 (am) (n=14)[l,m]	0,69 (0,58, 0,83)	0,70 (0,57, 0,86)	0,69 (0,54, 0,88)
pitavastatina	4 mg una vez por día durante 5 días	300 mg una vez por día durante 5 días	1,13 (0,96, 1,32)	1,06 (0,90, 1,26)	ND

Tabla 4: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
rifabutina	150 mg por día, d 15-28 (n=7)	400 mg por día, d 1-28 (n=7)	1,34 (1,14, 1,59)	1,15 (0,98, 1,34)	1,13 (0,68, 1,87)
ifampicina	600 mg por día, d 17-26 (n=16)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 7-16 (n=48), d 17-26 (n=16)	0,47 (0,41, 0,53)	0,28 (0,25, 0,32)	0,02 (0,02, 0,03)
ritonavir[n]	100 mg por día, d 11-20 (n=28)	300 mg por día, d 1-20 (n=28)	1,86 (1,69, 2,05)	3,38 (3,13, 3,63)	11,89 (10,23, 13,82)
tenofovir DF[o]	300 mg por día, d 9-16 (n=34)	400 mg por día, d 2-16 (n=34)	0,79 (0,73, 0,86)	0,75 (0,70, 0,81)	0,60 (0,52, 0,68)
	300 mg por día, d 15-42 (n=10)	300 mg/ritonavir 100 mg por día, d 1-42 (n=10)	0,72[p] (0,50, 1,05)	0,75[p] (0,58, 0,97)	0,77[p] (0,54, 1,10)
voriconazol (pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional)	200 mg dos veces por día, d 2-3, 22-30; 400 mg dos veces por día, d 1, 21 (n=20)	300 mg/ritonavir 100 mg por día, d 11-30 (n=20)	0,87 (0,80, 0,96)	0,88 (0,82, 0,95)	0,80 (0,72, 0,90)
voriconazol (pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional)	50 mg dos veces por día, d 2-3, 22-30; 100 mg dos veces por día, d 1, 21 (n=8)	300 mg/ritonavir 100 mg por día, d 11-30 (n=8)	0,81 (0,66, 1,00)	0,80 (0,65, 0,97)	0,69 (0,54, 0,87)

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

[b] Todos los fármacos fueron suministrados en ayunas.

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

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

[e] Atazanavir/ritonavir/tenofovir DF se administraron luego de una comida liviana.

[f] El estudio se realizó en individuos infectados con VIH.

[g] En comparación con los datos históricos de atazanavir 400 mg sin nevirapina (n=13), la relación de medias geométricas (intervalos de confianza del 90%) para $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ fueron de 1,42 (0,98, 2,05), 1,64 (1,11, 2,42) y 1,25 (0,66, 2,36), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 300/100 mg; y 2,02 (1,42, 2,87), 2,28 (1,54, 3,38) y 1,80 (0,94, 3,45), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 400/100 mg.

[h] Diseño de grupos paralelos; n=23 para atazanavir/ritonavir más nevirapina, n=22 para atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg sin nevirapina. Los pacientes fueron tratados con nevirapina antes del ingreso en el estudio.

Tabla 4: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para atazanavir en presencia de fármacos coadministrados[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del atazanavir con/sin fármaco coadministrado; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$

[i] Omeprazol 40 mg se administró con el estómago vacío 2 horas antes de REYATAZ.

[j] Omeprazol 20 mg se administró 30 minutos antes de una comida liviana por la mañana y REYATAZ 300 mg más ritonavir 100 mg por la noche luego de una comida liviana, con una separación de 12 horas respecto del omeprazol.

[k] REYATAZ 300 mg más ritonavir 100 mg una vez por día separado por 12 horas del omeprazol 20 mg diario dio como resultado aumentos en el ABC media geométrica de atazanavir (10%) y en $C_{mín}$ (2,4 veces), con una disminución de $C_{máx}$ (29%) respecto de REYATAZ 400 mg una vez por día en ausencia de omeprazol (días del estudio 1–6).

[l] Omeprazol 20 mg se administró 30 minutos antes de una comida liviana por la mañana y REYATAZ 400 mg más ritonavir 100 mg una vez por día después de una comida liviana, 1 hora después del omeprazol. Los efectos sobre las concentraciones de atazanavir fueron similares cuando REYATAZ 400 mg más ritonavir 100 mg se separó de omeprazol 20 mg por un lapso de 12 horas.

[m] REYATAZ 400 mg más ritonavir 100 mg una vez por día administrado con omeprazol 20 mg una vez por día dio como resultado aumentos en el ABC media geométrica de atazanavir (32%) y en $C_{mín}$ (3,3 veces), con una disminución de $C_{máx}$ (26%) respecto de REYATAZ 400 mg una vez por día en ausencia de omeprazol (días del estudio 1–6).

[n] En comparación con los datos históricos sobre atazanavir 400 mg por día, la administración de atazanavir/ritonavir 300/100 mg por día aumentó los valores promedios geométricos de $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ de atazanavir en 18%, 103% y 671%, respectivamente.

[o] Nótese que se observaron resultados similares en estudios en donde la administración de tenofovir DF y REYATAZ se espació 12 horas.

[p] Relación entre atazanavir más ritonavir más tenofovir DF y atazanavir más ritonavir. Atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg da como resultado una mayor exposición a atazanavir que atazanavir 400 mg (véase nota[o]). Los valores promedios geométricos de los parámetros farmacocinéticos de atazanavir cuando se lo coadministró con ritonavir y tenofovir DF fueron: $C_{máx}$ = 3190 ng/ml, ABC = 34459 ng•h/ml y $C_{mín}$ = 491 ng/ml. El estudio se llevó a cabo en individuos infectados con VIH.

ND = no disponible.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
acetaminofeno	1 g dos veces por día, d 1-20 (n=10)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 11-20 (n=10)	0,87 (0,77, 0,99)	0,97 (0,91, 1,03)	1,26 (1,08, 1,46)
atenolol	50 mg por día, d 7-11 (n=19) y d 19-23	400 mg por día, d 1-11 (n=19)	1,34 (1,26, 1,42)	1,25 (1,16, 1,34)	1,02 (0,88, 1,19)
boceprevir	800 mg tres veces por día, d 1-6, 25-31	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 10-31	0,93 (0,80, 1,08)	0,95 (0,87, 1,05)	0,82 (0,68, 0,98)
claritromicina	500 mg dos veces por día, d 7-10 (n=21) y d 18-21	400 mg por día, d 1-10 (n=21)	1,50 (1,32, 1,71) OH-claritromicina: 0,28 (0,24, 0,33)	1,94 (1,75, 2,16) OH-claritromicina: 0,30 (0,26, 0,34)	2,60 (2,35, 2,88) OH-claritromicina: 0,38 (0,34, 0,42)
ddI (cápsulas con recubrimiento entérico [EC])[b]	400 mg d 1 (en ayunas), d 8 (con alimento) (n=34)	400 mg por día, d 2-8 (n=34)	0,64 (0,55, 0,74)	0,66 (0,60, 0,74)	1,13 (0,91, 1,41)
	400 mg d 1 (en ayunas), d 19 (con alimento) (n=31)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 9-19 (n=31)	0,62 (0,52, 0,74)	0,66 (0,59, 0,73)	1,25 (0,92, 1,69)
diltiazem	180 mg por día, d 7-11 (n=28) y d 19-23	400 mg por día, d 1-11 (n=28)	1,98 (1,78, 2,19) desacetil-diltiazem: 2,72 (2,44, 3,03)	2,25 (2,09, 2,16) desacetil-diltiazem: 2,65 (2,45, 2,87)	2,42 (2,14, 2,73) desacetil-diltiazem: 2,21 (2,02, 2,42)
etinil estradiol y noretindrona[c]	0,035 mg/0,5 mg - 0,035 mg /0,75 mg - 0,035 mg/1 mg; 7/7/7 por día, d 1-29 (n=19)	400 mg por día, d 16-29 (n=19)	etinil estradiol: 1,15 (0,99, 1,32) noretindrona: 1,67 (1,42, 1,96)	etinil estradiol: 1,48 (1,31, 1,68) noretindrona: 2,10 (1,68, 2,62)	etinil estradiol: 1,91 (1,57, 2,33) noretindrona: 3,62 (2,57, 5,09)

Tabla 5: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
etinil estradiol y norgestimato[d]	0,035 mg/0,018 mg - 0,035 mg/0,215 mg - 0,035 mg/0,225 mg por día, d 1-28 (n=18), luego 0,025 mg/0,018 mg - 0,025 mg/0,215 mg - 0,025 mg/0,225 mg por día, d 29-42[e] (n=14)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 29-42 (n=14)	etinil estradiol: 0,84 (0,74, 0,95) 17-desacetil norgestimato:[f] 1,68 (1,51, 1,88)	etinil estradiol: 0,81 (0,75, 0,87) 17-desacetil norgestimato:[f] 1,85 (1,67, 2,05)	etinil estradiol: 0,63 (0,55, 0,71) 17-desacetil norgestimato:[f] 2,02 (1,77, 2,31)
metadona	dosis de mantenimiento estable, d 1-15 (n=16)	400 mg por día, d 2-15 (n=16)	(R)-metadona[g] 0,91 (0,84, 1,0) total: 0,85 (0,78, 0,93)	(R)-metadona[g] 1,03 (0,95, 1,10) total: 0,94 (0,87, 1,02)	(R)-metadona[g] 1,11 (1,02, 1,20) total: 1,02 (0,93, 1,12)
nevirapina[h,i]	200 mg dos veces por día, d 1-23 (n=23)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 4-13, luego 400 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 14-23 (n=23)	1,17 (1,09, 1,25) 1,21 (1,11, 1,32)	1,25 (1,17, 1,34) 1,26 (1,17, 1,36)	1,32 (1,22, 1,43) 1,35 (1,25, 1,47)
omeprazol[j]	40 mg dosis única, d 7 y d 20 (n=16)	400 mg por día, d 1-12 (n=16)	1,24 (1,04, 1,47)	1,45 (1,20, 1,76)	ND
rifabutina	300 mg por día, d 1-10, luego 150 mg por día, d 11-20 (n=3) 150 mg dos veces por semana, d 1-15 (n=7)	600 mg por día[k], d 11-20 (n=3) 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 1-17 (n=7)	1,18 (0,94, 1,48) 25-O-desacetil-rifabutina: 8,20 (5,90, 11,40) 2,49[l] (2,03, 3,06) 25-O-desacetil-rifabutina: 7,77 (6,13, 9,83)	2,10 (1,57, 2,79) 25-O-desacetil-rifabutina: 22,01 (15,97, 30,34) 1,48[l] (1,19, 1,84) 25-O-desacetil-rifabutina: 10,90 (8,14, 14,61)	3,43 (1,98, 5,96) 25-O-desacetil-rifabutina: 75,6 (30,1, 190,0) 1,40[l] (1,05, 1,87) 25-O-desacetil-rifabutina: 11,45 (8,15, 16,10)
pitavastatina	4 mg una vez por día durante 5 días	300 mg una vez por día durante 5 días	(1,60) (1,39, 1,85)	(1,31) (1,23, 1,39)	ND

Tabla 5: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
rosiglitazona[m]	4 mg dosis única, d 1, 7, 17 (n=14)	400 mg por día, d 2-7, luego 300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 8-17 (n=14)	1,08 (1,03, 1,13) 0,97 (0,91, 1,04)	1,35 (1,26, 1,44) 0,83 (0,77, 0,89)	ND ND
rosuvastatina	Dosis única de 10 mg	300 mg una vez por día/ritonavir 100 mg una vez por día durante 7 días	↑ 7 veces[n]	↑ 3 veces[n]	ND
saquinavir[o] (cápsulas de gelatina blanda)	1200 mg por día, d 1-13 (n=7)	400 mg por día, d 7-13 (n=7)	4,39 (3,24, 5,95)	5,49 (4,04, 7,47)	6,86 (5,29, 8,91)
tenofovir DF[p]	300 mg por día, d 9-16 (n=33) y d 24-30 (n=33)	400 mg por día, d 2-16 (n=33)	1,14 (1,08, 1,20)	1,24 (1,21, 1,28)	1,22 (1,15, 1,30)
	300 mg por día, d 1-7 (pm) (n=14), d 25-34 (pm) (n=12)	300 mg por día/ritonavir 100 mg por día, d 25-34 (am) (n=12)[q]	1,34 (1,20, 1,51)	1,37 (1,30, 1,45)	1,29 (1,21, 1,36)
voriconazol (pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional)	200 mg dos veces por día, d 2-3, 22-30; 400 mg dos veces por día, d 1, 21 (n=20)	300 mg/ritonavir 100 mg por día, d 11-30 (n=20)	0,90 (0,78, 1,04)	0,67 (0,58, 0,78)	0,61 (0,51, 0,72)
voriconazol (pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional)	50 mg dos veces por día, d 2-3, 22-30; 100 mg dos veces por día, d 1, 21 (n=8)	300 mg/ritonavir 100 mg por día, d 11-30 (n=8)	4,38 (3,55, 5,39)	5,61 (4,51, 6,99)	7,65 (5,71, 10,2)
lamivudina + zidovudina	150 mg lamivudina + 300 mg zidovudina dos veces por día, d 1-12 (n=19)	400 mg por día, d 7-12 (n=19)	lamivudina: 1,04 (0,92, 1,16) zidovudina: 1,05 (0,88, 1,24) zidovudina glucuronida: 0,95 (0,88, 1,02)	lamivudina: 1,03 (0,98, 1,08) zidovudina: 1,05 (0,96, 1,14) zidovudina glucuronida: 1,00 (0,97, 1,03)	lamivudina: 1,12 (1,04, 1,21) zidovudina: 0,69 (0,57, 0,84) zidovudina glucuronida: 0,82 (0,62, 1,08)

Tabla 5: Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de REYATAZ[a]

Fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma del fármaco coadministrado	Dosis/Cronograma de REYATAZ	Índice (intervalo de confianza 90%) de parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado con/sin REYATAZ; Sin efecto = 1,00		
			$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$

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

[b] 400 mg ddI RE y REYATAZ se administraron juntos con alimento los días 8 y 19.

[c] Tras la normalización adicional de la dosis de etinil estradiol 0,025 mg con atazanavir respecto de etinil estradiol 0,035 mg sin atazanavir, la relación de la media geométrica (intervalos de confianza del 90%) para $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ fueron de 0,82 (0,73, 0,92), 1,06 (0,95, 1,17) y 1,35 (1,11, 1,63), respectivamente.

[d] Tras la normalización adicional de la dosis de etinil estradiol 0,035 mg con atazanavir/ritonavir respecto de etinil estradiol 0,025 mg sin atazanavir/ritonavir, la relación de la media geométrica (intervalos de confianza del 90%) para $C_{máx}$, ABC y $C_{mín}$ fueron de 1,17 (1,03, 1,34), 1,13 (1,05, 1,22) y 0,88 (0,77, 1,00), respectivamente.

[e] Todos los individuos pasaron por un período de introducción de la medicación de 28 días. Los resultados se normalizaron en función de la dosis a una dosis de etinil estradiol de 0,035 mg.

[f] 17-desacetil norgestimato es el componente activo del norgestimato.

[g] (R)-metadona es el isómero activo de metadona.

[h] El estudio se llevó a cabo en individuos infectados con VIH.

[i] Los individuos fueron tratados con nevirapina antes de su ingreso en el estudio.

[j] El omeprazol se usó como sonda metabólica para CYP2C19. Se administró 2 horas después de REYATAZ el día 7; y se administró solo 2 horas después de una comida liviana el día 20.

[k] No la dosis terapéutica recomendada de atazanavir.

[l] En comparación con 150 mg de rifabutina por día sola d1-10 (n=14). Total de rifabutina + 25-O-desacetil-rifabutina: ABC 2,19 (1,78, 2,69).

[m] La rosiglitazona se usó como sustrato de sonda para CYP2C8.

[n] Relación media (con o sin fármaco coadministrado). ↑ indica un aumento de la exposición a la rosuvastatina.

[o] La combinación de atazanavir y saquinavir 1200 mg por día produjo exposiciones diarias a saquinavir similares a los valores producidos por la dosificación terapéutica estándar de saquinavir a 1200 mg dos veces por día. Sin embargo, la $C_{máx}$ es aproximadamente un 79% mayor que aquella para la dosificación estándar de saquinavir (cápsulas de gelatina blanda) solo a 1200 mg dos veces por día.

[p] Nótese que se observaron resultados similares en un estudio en donde la administración de tenofovir DF y REYATAZ se espació 12 horas.

[q] La administración de tenofovir DF y REYATAZ se espació 12 horas.

ND = No disponible.

Microbiología

Mecanismo de acción

El atazanavir (ATV) es un inhibidor azapéptido de la proteasa (PI) del VIH-1. El compuesto inhibe selectivamente el procesamiento específico del virus de las poliproteínas virales Gag y Gag-Pol en las células infectadas con VIH-1, con lo que evita la formación de viriones maduros.

Actividad antiviral en cultivos celulares

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

Resistencia

En cultivos celulares: Se seleccionaron subtipos del VIH-1 con una menor susceptibilidad al atazanavir en cultivos celulares y se obtuvieron de pacientes tratados con atazanavir o atazanavir/ritonavir. A los 5 meses se seleccionaron en cultivos celulares subtipos de VIH-1 con una susceptibilidad entre 93 y 183 veces menor al atazanavir de tres subtipos virales diferentes. Las sustituciones en estos virus VIH-1 que contribuyeron a la resistencia al atazanavir incluyen I50L, N88S, I84V, A71V y M46I. También se observaron cambios en los sitios de escisión de la proteasa luego de la selección del fármaco. Los virus recombinantes que contenían la sustitución I50L sin otras sustituciones de PI mayores tuvieron un crecimiento retardado y mostraron una mayor susceptibilidad en cultivo celular a otros PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir). Las sustituciones I50L e I50V produjeron una resistencia selectiva a atazanavir y amprenavir, respectivamente, y aparentemente no mostraron resistencia cruzada.

Estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo: Comparación de REYATAZ reforzado con ritonavir vs. REYATAZ solo: El estudio AI424-089 comparó REYATAZ 300 mg una vez por día con ritonavir 100 mg vs. REYATAZ 400 mg una vez por día cuando se administra con lamivudina y estavudina de liberación prolongada a pacientes infectados con el VIH que no fueron tratados previamente. En la Tabla 6 se muestra una síntesis del número de fracasos virológicos y subtipos de fracasos virológicos con resistencia al atazanavir en cada rama de tratamiento.

Tabla 6: Síntesis de fracasos virológicos[a] a la Semana 96 en el Estudio AI424-089: Comparación de REYATAZ mejorado con ritonavir vs. REYATAZ solo: Pacientes randomizados

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

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

[b] Porcentaje de subtipos de fracaso virológico con datos de genotipo y fenotipo.

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

Estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo que recibieron REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg: En el estudio de fase III AI424-138, se realizó un análisis genotípico y fenotípico según fármaco recibido (*según tratados*) en muestras de pacientes que experimentaron fracaso virológico (ARN del VIH-1 ≥400 copias/ml) o discontinuaron el tratamiento antes de lograr la supresión viral con atazanavir/ritonavir (ATV/RTV) (n=39; 9%) y lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) (n=39; 9%) durante 96 semanas de tratamiento. En la rama de ATV/RTV, uno de los subtipos de fracaso virológico tuvo una disminución de 56 veces en la susceptibilidad al atazanavir que surgió durante la terapia con el desarrollo de las sustituciones asociadas con resistencia a PI, L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I/V y L90M. La sustitución M184V asociada con resistencia a los NRTI también surgió durante el tratamiento en este de fracaso confiriendo resistencia a la emtricitabina. Dos subtipos de fracaso virológico en la rama de ATV/RTV presentaron en condición basal resistencia fenotípica al ATV y sustituciones mayores asociadas a PI definidas según la IAS. La sustitución I50L surgió durante el estudio en uno de estos subtipos de fracaso y estuvo asociada con una disminución de 17 veces en la susceptibilidad al ATV respecto de la condición basal; el otro subtipo de fracaso con resistencia al ATV y sustituciones de PI (M46M/I e I84I/V) en condición basal presentó sustituciones adicionales de PI mayores definidas según la IAS (V32I, M46I e I84V) que surgieron durante el tratamiento con ATV asociadas con una disminución de 3 veces en la susceptibilidad al ATV respecto de la condición

basal. Cinco de los subtipos de fracaso del tratamiento en la rama de ATV/RTV desarrollaron resistencia fenotípica a emtricitabina con surgimiento de las sustituciones M184I (n=1) o M184V (n=4) durante la terapia, y ninguno desarrolló resistencia fenotípica a tenofovir disoproxil. En la rama de LPV/RTV, uno de los subtipos de pacientes con fracaso virológico tuvo una disminución de 69 veces en la susceptibilidad a lopinavir que surgió durante la terapia, con el desarrollo de las sustituciones de PI L10V, V11I, I54V, G73S y V82A, además de las sustituciones de PI basales L10L/I, V32I, I54I/V, A71I, G73G/S, V82V/A, L89V y L90M. Seis subtipos de fracaso virológico en la rama de LPV/RTV desarrollaron la sustitución M184V y resistencia fenotípica a la emtricitabina, y dos desarrollaron resistencia fenotípica a tenofovir disoproxil.

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

Estudios clínicos de pacientes previamente tratados: En estudios de pacientes previamente tratados con atazanavir o atazanavir/ritonavir, la mayoría de los subtipos resistentes a atazanavir de los pacientes que experimentaron fracaso virológico desarrollaron sustituciones que se asociaron con resistencia a múltiples PI y mostraron una menor susceptibilidad a múltiples PI. Las sustituciones de proteasa más comunes que se desarrollaron en los subtipos virales de los pacientes que fracasaron en el tratamiento con atazanavir 300 mg una vez por día y ritonavir 100 mg una vez por día (junto con tenofovir DF y un NRTI) incluyeron V32I, L33F/V/I, E35D/G, M46I/L, I50L, F53L/V, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V y L89V/Q/M/T. Otras sustituciones que se desarrollaron durante el tratamiento con atazanavir/ritonavir, que incluyeron E34K/A/Q, G48V, I84V, N88S/D/T y L90M, se produjeron en menos del 10% de los subtipos de los pacientes. En general, si había múltiples sustituciones resistentes a PI en el virus del VIH-1 del paciente en condición basal, se desarrolló resistencia a atazanavir a través de sustituciones asociadas con resistencia a otros PI y ésta pudo incluir el desarrollo de la sustitución I50L. Se ha detectado la sustitución I50L en pacientes previamente tratados que experimentaron fracaso virológico luego del tratamiento a largo plazo. También surgieron cambios en el sitio de escisión de la proteasa en el tratamiento con atazanavir, pero su presencia no se correlacionó con el nivel de resistencia a atazanavir.

Resistencia cruzada

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

Análisis genotípicos y fenotípicos basales y análisis del resultado virológico

El análisis genotípico y/o fenotípico del virus en condición basal puede ayudar a determinar la susceptibilidad al atazanavir antes de iniciar la terapia con atazanavir/ritonavir. En la Tabla 7 se muestra una asociación entre la respuesta virológica a las 48 semanas y la cantidad y el tipo de sustituciones primarias asociadas con resistencia a PI detectadas en subtipos de VIH-1 basales obtenidos de pacientes con experiencia en antirretrovirales que recibieron atazanavir/ritonavir una vez por día o lopinavir/ritonavir dos veces por día en el Estudio AI424-045.

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

Tabla 7: Respuesta del ARN del VIH por cantidad y tipo de sustitución de PI basal, pacientes con experiencia en antirretrovirales del Estudio AI424-045, análisis realizado según fármaco recibido (*según tratados*)

Cantidad y tipo de sustituciones de PI basales[a]	Respuesta virológica = ARN del VIH <400 copias/ml[b] atazanavir/ritonavir (n=110)	lopinavir/ritonavir (n=113)
3 o más sustituciones primarias de PI que incluyen:[c]		
D30N	75% (6/8)	50% (3/6)
M36I/V	19% (3/16)	33% (6/18)
M46I/L/T	24% (4/17)	23% (5/22)
I54V/L/T/M/A	31% (5/16)	31% (5/16)

A71V/T/I/G	34% (10/29)	39% (12/31)
G73S/A/C/T	14% (1/7)	38% (3/8)
V77I	47% (7/15)	44% (7/16)
V82A/F/T/S/I	29% (6/21)	27% (7/26)
I84V/A	11% (1/9)	33% (2/6)
N88D	63% (5/8)	67% (4/6)
L90M	10% (2/21)	44% (11/25)
Cantidad de sustituciones primarias basales de PI[a]		
Todos los pacientes, según fármaco recibido (*según tratados*)	58% (64/110)	59% (67/113)
0-2 sustituciones de PI	75% (50/67)	75% (50/67)
3-4 sustituciones de PI	41% (14/34)	43% (12/28)
5 sustituciones de PI o más	0% (0/9)	28% (5/18)

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

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

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

Los índices de respuesta de los pacientes previamente tratados con antirretrovirales en el Estudio AI424-045 fueron analizados por fenotipo basal (cambio en la susceptibilidad en cultivo celular respecto de la referencia, Tabla 8). Los análisis se basan en una población selecta de pacientes, en donde el 62% de los pacientes recibió un régimen basado en NNRTI antes del ingreso en el estudio en comparación con el 35% que recibió un régimen basado en PI. Se necesitan más datos para determinar puntos de inflexión clínicamente relevantes para REYATAZ.

Tabla 8: Fenotipo basal por resultado, pacientes previamente tratados con antirretrovirales en el Estudio AI424-045, análisis realizado según fármaco recibido (*según tratados*)

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

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

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas con atazanavir durante dos años. En el estudio con ratones, se hallaron aumentos relacionados con el fármaco en los adenomas hepatocelulares en las hembras que recibieron 360 mg/kg/día. La exposición sistémica al fármaco (ABC) en el NOAEL (nivel en el que no se observan efectos adversos) en las hembras (120 mg/kg/día) fue 2,8 veces y en los machos (80 mg/kg/día) fue 2,9 veces mayor que la exposición en humanos con la dosis clínica (300 mg/día de atazanavir reforzado con 100 mg/día de ritonavir, pacientes no embarazadas). En el estudio con ratas, no se observó un aumento relacionado con el fármaco en la incidencia de tumores con dosis de hasta 1200 mg/kg/día, para las cuales las ABC fueron 1,1 veces (machos) o 3,9 veces (hembras) aquellas medidas en humanos con la dosis clínica.

Mutagénesis

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

Deterioro de la fertilidad

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Pacientes adultos sin terapia antirretroviral previa

Estudio AI424-138: Estudio de 96 semanas para comparar la eficacia antiviral y la seguridad de REYATAZ/ritonavir con lopinavir/ritonavir, cada uno en combinación con una dosis fija de tenofovir DF-emtricitabina en pacientes infectados con VIH-1 sin tratamiento previo. El Estudio AI424-138 fue un estudio multicéntrico, abierto, randomizado y 96 semanas de duración, que comparó REYATAZ (300 mg una vez por día) más ritonavir (100 mg una vez por día) con lopinavir más ritonavir (400 mg/100 mg dos veces por día), cada uno en combinación con una dosis fija de tenofovir DF con emtricitabina (300 mg/200 mg una vez por día), en 878 pacientes no tratados previamente con antirretrovirales. Los pacientes tenían una edad promedio de 36 años (rango: 19–72), el 49% era caucásico, el 18% negro, el 9% asiático, el 23% hispano/mestizo/raza mixta, y el 68% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ en plasma era de 204 células/mm^3 (rango: 2

a 810 células/mm^3), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,94 $\log_{10}$ copias/ml (rango: 2,60 a 5,88 $\log_{10}$ copias/ml). La respuesta al tratamiento y los resultados hasta la Semana 96 se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados del tratamiento a la Semana 96 en adultos no sometidos a tratamiento previo (Estudio AI424-138)

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

[a] Como combinación de dosis fija: 300 mg de tenofovir DF, 200 mg de emtricitabina una vez por día.

[b] Los pacientes alcanzaron un nivel de ARN del VIH <50 copias/ml a la Semana 96. Ensayo Roche Amplicor® v1.5 ultra-sensible.

[c] Análisis ITT preespecificado a la Semana 48 usando grupo según randomización: ATV/RTV 78% y LPV/RTV 76% [diferencia estimada: 1,7% (intervalo de confianza del 95%: -3,8%, 7,1%)].

[d] Análisis ITT preespecificado a la Semana 96 usando grupo según randomización: ATV/RTV 74% y LPV/RTV 68% [diferencia estimada: 6,1% (intervalo de confianza del 95%: 0,3%, 12,0%)].

[e] Incluye rebote viral y fracaso para lograr un nivel confirmado de ARN del VIH <50 copias/ml a la Semana 96.

[f] Incluye pacientes perdidos durante el seguimiento, retiro del paciente, falta de cumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

A lo largo de 96 semanas de terapia, la proporción de pacientes que respondieron entre los pacientes con una carga viral alta (es decir, un valor basal de ARN del VIH ≥100.000 copias/ml) fue comparable para las ramas de REYATAZ/ritonavir (165 de 223 pacientes, 74%) y lopinavir/ritonavir (148 de 222 pacientes, 67%). A las 96 semanas, el incremento promedio en el recuento de células CD4+ desde la línea basal fue de 261 células/mm^3 para la rama de REYATAZ/ritonavir y de 273 células/mm^3 para la rama de lopinavir/ritonavir.

Estudio AI424-034: REYATAZ una vez por día en comparación con efavirenz una vez por día, cada uno en combinación con una dosis fija de lamivudina + zidovudina dos veces por día. El Estudio AI424-034 fue un ensayo multicéntrico, randomizado, a doble ciego, en el que se comparó REYATAZ (400 mg una vez por día) con efavirenz (600 mg una vez por día), cada uno en combinación con una dosis fija de lamivudina (3TC) (150 mg) y zidovudina (ZDV) (300 mg) administrada dos veces por día, en 810 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo. Los pacientes tenían una edad promedio de 34 años (rango: 18 a 73), el 36% era hispano, el 33% era caucásico y el 65% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ era de 321 células/mm^3 (rango: 64 a 1424 células/mm^3), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,8 $\log_{10}$ copias/ml (rango: 2,2 a 5,9 $\log_{10}$ copias/ml). La respuesta al tratamiento y los resultados hasta la Semana 48 se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados del tratamiento randomizado a la Semana 48 en adultos no sometidos a tratamiento previo (Estudio AI424-034)

Resultado	REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[d] (n=405)	efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[d] (n=405)
Respondió[a]	67% (32%)	62% (37%)
Fracaso virológico[b]	20%	21%
Rebote	17%	16%
Nunca suprimió a la Semana 48	3%	5%
Muerte	-	<1%
Discontinuó debido a evento adverso	5%	7%
Discontinuó por otros motivos[c]	8%	10%

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

[b] Incluye rebote viral y fracaso para lograr un nivel confirmado de ARN del VIH <400 copias/ml a la Semana 48.

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

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

A lo largo de 48 semanas de terapia, la proporción de pacientes que respondieron entre los pacientes con una carga viral alta (es decir, un valor basal de ARN del VIH ≥100.000 copias/ml) fue comparable para las ramas de REYATAZ y efavirenz. El incremento promedio en el recuento de células CD4+ desde la línea basal fue de 176 células/mm^3 para la rama de REYATAZ y de 160 células/mm^3 para la rama de efavirenz.

Estudio AI424-008: REYATAZ 400 mg una vez por día en comparación con REYATAZ 600 mg una vez por día y en comparación con nelfinavir 1250 mg dos veces por día, cada uno en combinación con estavudina y lamivudina dos veces por día. El Estudio AI424-008 fue un ensayo randomizado, multicéntrico, de 48 semanas de duración, con ciego respecto de la dosis de REYATAZ, en el que se comparó REYATAZ a dos niveles de dosis (400 mg y 600 mg una vez por día) con nelfinavir (1250 mg dos veces por día), cada uno en combinación con estavudina (40 mg) y lamivudina (150 mg) administradas dos veces por día a 467 pacientes sin experiencia en el tratamiento con antirretrovirales. Los pacientes tenían una edad promedio de 35 años (rango: 18 a 69), el 55% era caucásico y el 63% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ era de 295 células/mm^3 (rango: 4 a 1003 células/mm^3), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,7 $\log_{10}$ copias/ml (rango: 1,8 a 5,9 $\log_{10}$ copias/ml). La respuesta al tratamiento y los resultados a la Semana 48 se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados del tratamiento randomizado a la Semana 48 en adultos no sometidos a tratamiento previo (Estudio AI424-008)

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

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

[b] Incluye rebote viral y fracaso para lograr un nivel confirmado de ARN del VIH <400 copias/ml a la Semana 48.

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

A lo largo de 48 semanas de terapia, el incremento promedio desde la condición basal en el recuento de células CD4+ fue de 234 células/mm^3 para la rama de REYATAZ 400 mg y de 211 células/mm^3 para la rama de nelfinavir.

Pacientes adultos sometidos a terapia antirretroviral previa

Estudio AI424-045: REYATAZ una vez por día + ritonavir una vez por día en comparación con REYATAZ una vez por día + saquinavir (cápsulas de gelatina blanda) una vez por día, y en comparación con lopinavir + ritonavir dos veces por día, cada uno en combinación con tenofovir DF + un NRTI. El Estudio AI424-045 fue un ensayo randomizado y multicéntrico, en el que se compara REYATAZ (300 mg una vez por día) más ritonavir (100 mg una vez por día) con REYATAZ (400 mg una vez por día) más saquinavir cápsulas de gelatina blanda (1200 mg una vez por día), y con lopinavir + ritonavir (400 mg/100 mg dos veces por día), cada uno en combinación con tenofovir DF y un NRTI, en 347 pacientes (de 358 pacientes randomizados) que experimentaron un fracaso virológico en regímenes HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – Terapia antirretroviral muy activa) que contenían PI, NNRTI y NRTI. El tiempo promedio de exposición previa a los antirretrovirales fue de 139 semanas para los PI, de 85 semanas para los NNRTI y de 283 semanas para los NRTI. La edad promedio fue de 41 años (rango: 24 a 74); el 60% era caucásico y el 78% era de sexo masculino. El recuento promedio basal de células CD4+ era de 338 células/mm^3 (rango: 14 a 1543 células/mm^3), y el nivel promedio basal de ARN del VIH-1 en plasma era de 4,4 $\log_{10}$ copias/ml (rango: 2,6 a 5,88 $\log_{10}$ copias/ml).

Los resultados del tratamiento a la Semana 48 para las ramas de tratamiento con REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir se presentan en la Tabla 12. REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir fueron similares para la medición del resultado de eficacia primaria de la diferencia promediada en el tiempo del cambio en el nivel de ARN del VIH desde la línea basal. El Estudio AI424-045 no fue lo suficientemente grande como para permitir arribar a la conclusión definitiva de que REYATAZ/ritonavir y lopinavir/ritonavir son equivalentes en cuanto a la medición del resultado de eficacia secundaria de las proporciones por debajo del límite inferior de cuantificación de ARN del VIH *[véase Microbiología, Tablas 7 y 8]*.

Tabla 12: Resultados del tratamiento a la Semana 48 en el Estudio AI424-045 (pacientes con experiencia previa con antirretrovirales)

Resultado	REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg una vez por día + tenofovir DF + 1 NRTI (n=119)	lopinavir/ritonavir (400/100 mg) dos veces por día + tenofovir DF + 1 NRTI (n=118)	Diferencia[a] (REYATAZ-lopinavir/ritonavir) (IC)
Cambio en el ARN del VIH desde la línea basal ($\log_{10}$ copias/ml)[b]	−1,58	−1,70	+0,12[c] (−0,17, 0,41)
Cambio en CD4+ desde la línea basal (células/mm^3)[d]	116	123	−7 (−67, 52)

Porcentaje de pacientes que respondieron[e]			
ARN del VIH <400 copias/ml[b]	55%	57%	−2,2% (−14,8%, 10,5%)
ARN del VIH <50 copias/ml[b]	38%	45%	−7,1% (−19,6%, 5,4%)

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

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

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

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

[e] Los pacientes alcanzaron y mantuvieron un nivel confirmado de ARN del VIH-1 <400 copias/ml (<50 copias/ml) a la Semana 48.

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

En el Estudio AI424-045, el cambio promedio desde la línea basal en el ARN del VIH-1 plasmático para REYATAZ 400 mg con saquinavir (n=115) fue de –1,55 $\log_{10}$ copias/ml, y la diferencia promediada en el tiempo del cambio de los niveles de ARN del VIH-1 versus lopinavir/ritonavir fue de 0,33. El correspondiente incremento promedio en el recuento de células CD4+ fue de 72 células/mm^3. A las 48 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes de esta rama de tratamiento con niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 <400 (<50) copias/ml fue del 38% (26%). En este estudio, la coadministración de REYATAZ y saquinavir no proporcionó una eficacia adecuada *[véase Interacciones Medicamentosas]*.

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

Estudio AI424-043: El Estudio AI424-043 fue un ensayo randomizado, de diseño abierto y multicéntrico en el que se comparó REYATAZ (400 mg una vez por día) con lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg dos veces por día), cada uno en combinación con dos NRTI, en 300 pacientes que experimentaron fracaso virológico a sólo un régimen previo que contenía PI. A lo largo de 48 semanas, la proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 <400 (<50) copias/ml fue del 49% (35%) para los pacientes randomizados a REYATAZ (n=144) y del 69% (53%) para los pacientes randomizados a lopinavir/ritonavir (n=146). El cambio promedio desde la línea basal fue de –1,59 $\log_{10}$ copias/ml en la rama de tratamiento con REYATAZ y de –2,02 $\log_{10}$ copias/ml en la rama de

tratamiento con lopinavir/ritonavir. Sobre la base de los resultados de este estudio, se puede afirmar que REYATAZ sin ritonavir fue inferior a lopinavir/ritonavir en pacientes con experiencia en PI con fracaso virológico previo, y por lo tanto no se recomienda para estos pacientes.

Pacientes pediátricos

Ensayos pediátricos con REYATAZ Cápsulas

La evaluación de la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la respuesta virológica de REYATAZ Cápsulas se basó en datos del ensayo clínico multicéntrico de diseño abierto PACTG 1020A, que incluyó pacientes de 6 años a 21 años de edad. En este estudio, 105 pacientes (43 sin experiencia previa con antirretrovirales y 62 con experiencia con antirretrovirales) recibieron REYATAZ Cápsulas una vez por día, con o sin ritonavir, en combinación con dos NRTI.

Se evaluó a 105 pacientes (de 6 a menos de 18 años de edad) tratados con la formulación en cápsulas de REYATAZ, con o sin ritonavir. Usando un análisis ITT, las proporciones generales de pacientes sin y con experiencia con antirretrovirales, con un ARN del VIH <400 copias/ml en la Semana 96, fueron 51% (22/43) y 34% (21/62), respectivamente. Las proporciones globales de pacientes sin y con experiencia con antirretrovirales, con un ARN del VIH <50 copias/ml en la Semana 96, fueron 47% (20/43) y 24% (15/62), respectivamente. El aumento de la mediana respecto de la condición basal en el recuento absoluto de CD4 a las 96 semanas de terapia fue de 335 células/mm^3 en pacientes sin experiencia con antirretrovirales y de 220 células/mm^3 en pacientes con experiencia con antirretrovirales.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Descripción general

- REYATAZ Cápsulas debe ingerirse con alimento.
- No abrir las cápsulas.
- La dosis oral recomendada de REYATAZ depende del tratamiento previo del paciente y del uso concomitante de otros fármacos. Cuando se coadministra con antagonistas del receptor H_2 o inhibidores de la bomba de protones, puede ser necesario separar dichas dosis *[véase Posología/Dosis y Administración e Interacciones Medicamentosas]*.
- No se recomienda la administración de REYATAZ Cápsulas sin ritonavir en pacientes adultos o pediátricos previamente tratados con falla virológica previa *[véase Estudios Clínicos]*.
- No se ha establecido la eficacia y la seguridad de REYATAZ con ritonavir cuando el ritonavir se administra en dosis superiores a 100 mg una vez por día. El uso de dosis mayores de ritonavir puede alterar el perfil de seguridad del atazanavir (efectos cardíacos, hiperbilirrubinemia), por lo que no se recomienda. Los médicos deben consultar la información completa de prescripción para ritonavir cuando utilizan este agente.

Dosis de REYATAZ en pacientes adultos

La Tabla 13 muestra la dosis recomendada de REYATAZ Cápsulas en adultos no tratados previamente y adultos con experiencia en el tratamiento. La Tabla 13 también muestra la dosis recomendada de REYATAZ y ritonavir cuando se administran en forma concomitante con otros fármacos antirretrovirales y antagonistas del receptor H_2 (H2RA). Se utiliza ritonavir en varios regímenes posológicos de REYATAZ (véase la información completa sobre prescripción de ritonavir respecto del uso seguro y efectivo de dicho fármaco). No se recomienda el uso de REYATAZ sin ritonavir en pacientes adultos con experiencia en el tratamiento.

Tabla 13: Dosis recomendada de REYATAZ y ritonavir en adultos[a]

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

[a] Véase *Interacciones Medicamentosas* para obtener instrucciones sobre la coadministración de antiácidos (por ejemplo, H2RA o inhibidores de la bomba de protones [PPI]), y otros fármacos antirretrovirales (por ejemplo, efavirenz, tenofovir DF y didanosina).

Dosis de REYATAZ Cápsulas en pacientes pediátricos

La dosis diaria recomendada de REYATAZ Cápsulas y ritonavir en pacientes pediátricos (de 6 años a menos de 18 años de edad) se basa en el peso corporal (véase la Tabla 14).

Tabla 14: Dosis recomendada de REYATAZ Cápsulas y ritonavir en pacientes pediátricos (de 6 a menos de 18 años de edad)[a,b]

Peso corporal	Dosis diaria de REYATAZ	Dosis diaria de ritonavir
Pacientes sin tratamiento previo y con experiencia en el tratamiento[c]		
Menos de 15 kg	No se recomiendan las cápsulas	N/A
Al menos 15 kg a 35 kg	200 mg	100 mg
Al menos 35 kg	300 mg	100 mg
Pacientes no tratados previamente, de al menos 13 años de edad y que no puedan tolerar ritonavir[c]		
Al menos 40 kg	400 mg	N/A

[a] Administrar REYATAZ Cápsulas y ritonavir simultáneamente con alimento.

[b] Las mismas recomendaciones respecto del cronograma y las dosis máximas de PPI y H2RA concomitantes en adultos también se aplican a los pacientes pediátricos. Véase *Interacciones Medicamentosas* para obtener instrucciones sobre la coadministración de antiácidos (por ejemplo, H2RA o PPI), y otros fármacos antirretrovirales (por ejemplo, efavirenz, tenofovir DF y didanosina).

[c] En pacientes con experiencia en el tratamiento, REYATAZ Cápsulas deben administrarse con ritonavir.

Ajustes de dosis en pacientes embarazadas

La Tabla 15 incluye la dosis recomendada de REYATAZ Cápsulas y ritonavir en pacientes embarazadas con y sin tratamiento previo . En estas pacientes, REYATAZ debe ser administrado con ritonavir. No hay ajuste de dosis para las pacientes en el período post-parto (véase la Tabla 13 para obtener la dosis recomendada de REYATAZ en adultos) *[véase Uso en Poblaciones Específicas]*.

Tabla 15: Dosis recomendada de REYATAZ y ritonavir en pacientes embarazadas[a]

	REYATAZ Dosis una vez por día	Ritonavir Dosis una vez por día
Pacientes sin tratamiento y con experiencia en el tratamiento		
Régimen recomendado	300 mg	100 mg
Pacientes con experiencia en el tratamiento durante el segundo o tercer trimestre, cuando se coadministra con H2RA o Tenofovir DF[b]		
En combinación con H2RA o tenofovir DF	400 mg	100 mg

[a] Véase *Interacciones Medicamentosas* para obtener instrucciones sobre la coadministración de antiácidos (por ejemplo, H2RA o PPI), y otros fármacos antirretrovirales (por ejemplo, efavirenz, tenofovir DF y didanosina).

[b] REYATAZ no se recomienda en pacientes embarazadas y anteriormente tratadas durante el segundo y tercer trimestre que toman REYATAZ junto con tenofovir DF y H2RA.

Dosis en pacientes con deterioro renal

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

Ajustes de dosis en pacientes con deterioro hepático

La Tabla 16 muestra la dosis recomendada de REYATAZ en pacientes sin tratamiento previo que presentan deterioro hepático. No se recomienda el uso de REYATAZ en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh Clase C). No se recomienda la coadministración de REYATAZ con ritonavir en pacientes con cualquier grado de deterioro hepático.

Tabla 16: Dosis recomendada de REYATAZ Cápsulas en adultos no tratados anteriormente que presentan deterioro hepático

	Dosis de REYATAZ una vez por día
Deterioro hepático leve (Child-Pugh Clase A)	400 mg
Deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B)	300 mg
Deterioro hepático severo (Child-Pugh Clase C)	No se recomienda REYATAZ con o sin ritonavir

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

REYATAZ Cápsulas:

- Cápsulas de 150 mg con tapa azul y cuerpo celeste, con “BMS 150 mg” impreso en tinta blanca en la tapa y “3624” en tinta azul en el cuerpo.
- Cápsulas de 200 mg con tapa azul y cuerpo azul, con “BMS 200 mg” impreso en tinta blanca en la tapa y “3631” en tinta blanca en el cuerpo.
- Cápsulas de 300 mg con tapa roja y cuerpo azul, con “BMS 300 mg” impreso en tinta blanca en la tapa y “3622” en tinta blanca en el cuerpo.

CONTRAINDICACIONES

REYATAZ está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa y previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) a cualquiera de los componentes de REYATAZ Cápsulas *[véase Advertencias y Precauciones]*.
- cuando se coadministra con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A o UGT1A1 para el *clearance* y para los cuales las elevadas concentraciones plasmáticas de los fármacos

interactuantes se asocian con eventos serios y/o eventos que ponen en riesgo la vida (véase la Tabla 17).

- cuando se coadministra con fármacos que son inductores potentes de CYP3A y pueden conducir a una menor exposición y pérdida de eficacia de REYATAZ (véase la Tabla 17).

La Tabla 17 muestra los fármacos que están contraindicados con REYATAZ.

Tabla 17: Fármacos que están contraindicados con REYATAZ (La información contenida en la tabla es aplicable a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con REYATAZ	Comentario clínico
Antagonista del adreno-receptor alfa 1	Alfuzosina	Potencial de elevadas concentraciones de alfuzosina, lo que puede resultar en hipotensión.
Antimicobacterianos	Rifampicina	La rifampicina disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Antineoplásicos	Irinotecán	El atazanavir inhibe UGT1A1 y puede interferir con el metabolismo del irinotecán, lo que da como resultado un aumento de la toxicidad del irinotecán.
Antipsicóticos	Lurasidona	Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales si se coadministra REYATAZ con ritonavir.
	Pimozida	Potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales tales como arritmias cardíacas.
Benzodiazepinas	Triazolam, midazolam administrado por vía oral[a]	El triazolam y el midazolam administrado por vía oral son extensamente metabolizados por CYP3A4. La coadministración de triazolam o midazolam por vía oral con REYATAZ puede causar grandes aumentos de la concentración de estas benzodiazepinas. Potencial de eventos serios y/o mortales, tales como sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria.

Derivados del ergot	Dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina, metilergonovina	Potencial de eventos serios y/o mortales, tales como toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agente de motilidad GI	Cisaprida	Potencial de reacciones serias y/o mortales, tales como arritmias cardíacas.
Productos a base de plantas medicinales	Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	La coadministración de hierba de San Juan y REYATAZ puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluida rabdomiólisis.
Inhibidor de la PDE5	Sildenafil[b] cuando se administra para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	Probabilidad de sufrir eventos adversos asociados a sildenafil (los que incluyen trastornos visuales, hipotensión, priapismo y síncope).
Inhibidores de la proteasa	Indinavir	Tanto REYATAZ como indinavir están asociados con hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada).
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	Nevirapina	La nevirapina disminuye sustancialmente la exposición a atazanavir, lo que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. Potencial riesgo de reacciones adversas asociadas con nevirapina debido a las mayores exposiciones a nevirapina.

[a] Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 27* para el midazolam administrado por vía parenteral.

[b] Véase *Interacciones Medicamentosas, Tabla 27* para el sildenafil cuando se administra para la disfunción eréctil.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Anormalidades en la conducción cardíaca

Se ha demostrado que REYATAZ prolonga el intervalo PR del electrocardiograma en algunos pacientes. En voluntarios sanos y en pacientes, las anormalidades en la conducción aurículoventricular (AV) fueron asintomáticas y generalmente se limitaron a un bloqueo AV de primer grado. Ha habido informes de bloqueo AV de segundo grado y otras anormalidades de conducción *[véase Reacciones Adversas y Sobredosis]*. En los ensayos clínicos que incluyeron electrocardiogramas, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático en el 5,9% de los pacientes tratados con atazanavir (n=920), en el 5,2% de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir (n=252), en el 10,4% de los pacientes tratados con nelfinavir (n=48), y en el 3,0% de los pacientes tratados con efavirenz (n=329). En el

Estudio AI424-045, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático en el 5% (6/118) de los pacientes tratados con atazanavir/ritonavir y en el 5% (6/116) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir que tenían mediciones de electrocardiograma durante el estudio. Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con enfermedad preexistente del sistema de conducción (por ejemplo, marcado bloqueo AV de primer grado o bloqueo AV de segundo o tercer grado), se debe considerar el monitoreo por ECG en estos pacientes *[véase Farmacología Clínica]*.

Reacciones dérmicas severas

En ensayos clínicos controlados, se presentó erupción (todos los grados, independientemente de la causalidad) en aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con REYATAZ. El tiempo promedio hasta el inicio de la erupción en los estudios clínicos fue de 7,3 semanas, y la duración promedio de la erupción fue de 1,4 semanas. Los casos de erupción fueron generalmente erupciones dérmicas máculopapulares de leves a moderadas. Se presentan las reacciones adversas emergentes del tratamiento de erupción moderada o severa (que ocurrieron con una frecuencia ≥2%) para los estudios clínicos individuales *[véase Reacciones Adversas]*. El régimen con REYATAZ con frecuencia continuó sin interrupción en los pacientes que desarrollaron erupción. El índice de discontinuación debido a la erupción en los ensayos clínicos fue <1%. Se ha informado acerca de casos de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y erupciones cutáneas tóxicas, incluido síndrome DRESS (erupción medicamentosa, eosinofilia y síntomas sistémicos), en pacientes que recibieron REYATAZ *[véase Contraindicaciones y Reacciones Adversas]* Se sugiere discontinuar REYATAZ si se desarrolla erupción dérmica severa.

Hiperbilirrubinemia

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

Hepatotoxicidad

Los pacientes con infecciones virales subyacentes por hepatitis B o C o con marcadas elevaciones de las transaminasas previas al tratamiento pueden tener un mayor riesgo de sufrir una elevación adicional de las transaminasas o una descompensación hepática. En estos pacientes, se deben realizar análisis

hepáticos de laboratorio antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ y durante dicho tratamiento *[véase Reacciones Adversas y Uso en Poblaciones Específicas]*.

Nefrolitiasis y colelitiasis

Se han informado casos de nefrolitiasis y/o colelitiasis durante el período de farmacovigilancia posterior a la comercialización del producto en pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento con REYATAZ. Algunos pacientes debieron ser internados para recibir tratamiento adicional, y algunos presentaron complicaciones. Dado que estos eventos fueron informados de manera voluntaria durante la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones acerca de su frecuencia. Si se presentan signos o síntomas de nefrolitiasis y/o colelitiasis, quizá se deba considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente o suspender el tratamiento *[véase Reacciones Adversas]*.

Riego de reacciones adversas serias debido a interacciones medicamentosas

El inicio de tratamiento con REYATAZ con ritonavir, un inhibidor de CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A, o el inicio de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben REYATAZ con ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A. El inicio de medicamentos que inhiben o inducen CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de REYATAZ con ritonavir respectivamente. Estas interacciones pueden conducir a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas que pueden llevar a eventos severos, potencialmente mortales o mortales a raíz de las mayores exposiciones a los medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas a raíz de las mayores exposiciones a REYATAZ con ritonavir.
- Pérdida del efecto terapéutico de REYATAZ con ritonavir y posible desarrollo de resistencia.

Véase la Tabla 27 para obtener los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas significativas posibles y conocidas, incluidas recomendaciones de dosis [véase *Interacciones Medicamentosas*]. Considerar el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante la terapia con REYATAZ/ritonavir; revisar las medicaciones concomitantes durante la terapia con REYATAZ/ritonavir; y monitorear en busca de reacciones adversas asociadas con las medicaciones concomitantes [véase *Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas*].

Diabetes Mellitus/Hiperglucemia

Se ha informado sobre la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante el período de farmacovigilancia posterior a la comercialización del producto en pacientes infectados con VIH que recibieron una terapia con inhibidores de proteasa. Algunos pacientes requirieron de iniciación o ajustes de la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, se produjo cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con inhibidores de proteasa,

la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos han sido informados de manera voluntaria durante la práctica clínica, no se pueden hacer estimaciones de la frecuencia, y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con inhibidores de proteasa y estos eventos *[véase Reacciones Adversas]*.

Síndrome de reconstitución inmune

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

También se ha informado acerca de la aparición de enfermedades autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y dichas enfermedades se pueden producir varios meses después de iniciado el tratamiento.

Redistribución de grasa

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluida obesidad central, crecimiento del tejido graso dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica y facial, agrandamiento de mamas y "aspecto cushingoide" en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos aún son desconocidos. No se ha establecido una relación causal.

Hemofilia

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

Resistencia/Resistencia cruzada

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

REACCIONES ADVERSAS

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

- Anormalidades en la conducción cardíaca *[véase Advertencias y Precauciones]*.
- Erupción *[véase Advertencias y Precauciones]*.

- Hiperbilirrubinemia *[véase Advertencias y Precauciones]*.
- Nefrolitiasis y colelitiasis *[véase Advertencias y Precauciones]*.

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

Experiencia de ensayos clínicos

Reacciones adversas en pacientes adultos sin tratamiento previo

El perfil de seguridad de REYATAZ en adultos sin tratamiento previo se basa en 1625 pacientes infectados con VIH-1 en ensayos clínicos. 536 pacientes recibieron REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg, y 1089 pacientes recibieron REYATAZ 400 mg o más (sin ritonavir).
Las reacciones adversas más comunes incluyeron náuseas, ictericia/ictericia esclerótica y erupción.

En las Tablas 18 y 19, respectivamente, se presentan las reacciones adversas clínicas de intensidad moderada o severa, informadas en ≥2% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron una terapia combinada que incluía REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg y REYATAZ 400 mg (sin ritonavir).

Tabla 18: Reacciones adversas [a] de intensidad moderada o severa informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[b], Estudio AI424-138

	96 semanas[c] REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg (una vez por día) y tenofovir DF con emtricitabina[d] (n=441)	96 semanas[c] lopinavir 400 mg con ritonavir 100 mg (dos veces por día) y tenofovir DF con emtricitabina[d] (n=437)
Sistema digestivo		
Náuseas	4%	8%
Ictericia/ictericia esclerótica	5%	*
Diarrea	2%	12%
Piel y apéndices		
Erupción	3%	2%

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

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

[b] Basado en el régimen que contenía REYATAZ.

[c] Tiempo promedio durante la terapia.

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

Tabla 19: Reacciones adversas [a] de intensidad moderada o severa informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[b], Estudios AI424-034, AI424-007 y AI424-008

	Estudio AI424-034		Estudios AI424-007, -008	
	64 semanas[c] REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e] (n=404)	**64 semanas[c] efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e] (n=401)**	**120 semanas[c,d] REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o didanosina (n=279)**	**73 semanas[c,d] nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o didanosina (n=191)**
Cuerpo en general				
Cefalea	6%	6%	1%	2%
Sistema digestivo				
Náuseas	14%	12%	6%	4%
Ictericia/ictericia esclerótica	7%	*	7%	*
Vómitos	4%	7%	3%	3%
Dolor abdominal	4%	4%	4%	2%
Diarrea	1%	2%	3%	16%
Sistema nervioso				
Insomnio	3%	3%	<1%	*
Mareos	2%	7%	<1%	*
Síntomas neurológicos periféricos	<1%	1%	4%	3%
Piel y apéndices				
Erupción	7%	10%	5%	1%

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

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

[b] Basado en regímenes que contenían REYATAZ.

[c] Tiempo promedio durante la terapia.

[d] Incluye seguimiento a largo plazo.

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

Reacciones adversas en pacientes adultos previamente tratados

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

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

En la Tabla 20 se presentan las reacciones adversas clínicas de intensidad moderada o severa, informadas en ≥2% de los pacientes previamente tratados que recibieron REYATAZ/ritonavir.

Tabla 20: Reacciones adversas [a] de intensidad moderada o severa informadas en ≥2% de los pacientes adultos previamente tratados[b], Estudio AI424-045

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

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

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

[b] Basado en el régimen que contenía REYATAZ.

[c] Tiempo promedio durante la terapia.

[d] Como combinación de dosis fija.

Anormalidades en los valores de laboratorio en pacientes sin tratamiento previo

En las Tablas 21 y 22, respectivamente, se presentan los porcentajes de pacientes adultos sin tratamiento previo que recibieron una terapia combinada que incluía REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg y REYATAZ 400 mg (sin ritonavir) con anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4.

Tabla 21: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[a], Estudio AI424-138

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

[a] Basado en el régimen que contenía REYATAZ.

[b] Tiempo promedio durante la terapia.

[c] Como combinación de dosis fija: 300 mg de tenofovir DF, 200 mg de emtricitabina una vez por día.

[d] LSN = límite superior normal

Tabla 22: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[a], Estudios AI424-034, AI424-007 y AI424-008

		Estudio AI424-034		Estudios AI424-007, -008	
Variable	Límite[d]	64 semanas[b] REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e] (n=404)	64 semanas[b] efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e] (n=401)	120 semanas[b,c] REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina (n=279)	73 semanas[b,c] nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina (n=191)
Química	Alto				
SGOT/AST	≥5,1 x LSN	2%	2%	7%	5%
SGPT/ALT	≥5,1 x LSN	4%	3%	9%	7%
Bilirrubina total	≥2,6 x LSN	35%	<1%	47%	3%

Tabla 22: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en ≥2% de los pacientes adultos sin tratamiento previo[a], Estudios AI424-034, AI424-007 y AI424-008

		Estudio AI424-034		Estudios AI424-007, -008	
		64 semanas[b] REYATAZ 400 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e]	64 semanas[b] efavirenz 600 mg una vez por día + lamivudina + zidovudina[e]	120 semanas[b,c] REYATAZ 400 mg una vez por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina	73 semanas[b,c] nelfinavir 750 mg tres veces por día o 1250 mg dos veces por día + estavudina + lamivudina o + estavudina + didanosina
Variable	**Límite[d]**	**(n=404)**	**(n=401)**	**(n=279)**	**(n=191)**
Amilasa	≥2,1 x LSN	*	*	14%	10%
Lipasa	≥2,1 x LSN	<1%	1%	4%	5%
Creatina quinasa	≥5,1 x LSN	6%	6%	11%	9%
Colesterol total	≥240 mg/dL	6%	24%	19%	48%
Triglicéridos	≥751 mg/dL	<1%	3%	4%	2%
Hematología	Bajo				
Hemoglobina	<8,0 g/dL	5%	3%	<1%	4%
Neutrófilos	<750 células/mm^3	7%	9%	3%	7%

* Ninguna informada en esta rama de tratamiento.

[a] Basado en el/los regímenes que contenían REYATAZ.

[b] Tiempo promedio durante la terapia.

[c] Incluye seguimiento a largo plazo.

[d] LSN = límite superior normal.

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

Cambio en los lípidos desde la línea basal en pacientes sin tratamiento previo

Para el Estudio AI424-138 y el Estudio AI424-034, los cambios desde la línea basal en los niveles de colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total y triglicéridos se muestran en las Tablas 23 y 24, respectivamente.

Tabla 23: Valores de lípidos, cambio promedio desde la línea basal, Estudio AI424-138

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

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

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

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

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

[e] Cantidad de pacientes con colesterol LDL medido.

[f] En ayunas.

Tabla 24: Valores de lípidos, cambio promedio desde la línea basal, Estudio AI424-034

	REYATAZ[a,b]			efavirenz[b,c]		
	Línea basal mg/dL (n=383[e])	Semana 48 mg/dL (n=283[e])	Semana 48 Cambio[d] (n=272[e])	Línea basal mg/dL (n=378[e])	Semana 48 mg/dL (n=264[e])	Semana 48 Cambio[d] (n=253[e])
Colesterol LDL[f]	98	98	+1%	98	114	+18%
Colesterol HDL	39	43	+13%	38	46	+24%
Colesterol total	164	168	+2%	162	195	+21%
Triglicéridos[f]	138	124	−9%	129	168	+23%

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

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

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

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

[e] Cantidad de pacientes con colesterol LDL medido.

[f] En ayunas.

Anormalidades en los valores de laboratorio en pacientes previamente tratados

En la Tabla 25, se presentan los porcentajes de pacientes adultos previamente tratados que recibieron una terapia combinada que incluía REYATAZ/ritonavir con anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4.

Tabla 25: Anormalidades en los valores de laboratorio de grados 3-4 informadas en ≥2% de los pacientes adultos previamente tratados, Estudio AI424-045[a]

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

[a] Basado en el/los regímenes que contenían REYATAZ.

[b] Tiempo promedio durante la terapia.

[c] LSN = límite superior normal.

[d] Como combinación de dosis fija.

Cambio en los lípidos desde la línea basal en pacientes previamente tratados

Para el Estudio AI424-045, los cambios desde la línea basal en los niveles de colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total y triglicéridos se muestran en la Tabla 26. La magnitud de dislipidemia observada fue menor con REYATAZ/ritonavir que con lopinavir/ritonavir. Sin embargo, no se ha demostrado el impacto clínico de tales hallazgos.

Tabla 26: Valores de lípidos, cambio promedio desde la línea basal, Estudio AI424-045

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

[a] REYATAZ 300 mg una vez por día + ritonavir + tenofovir DF + 1 NRTI.

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

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

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

[e] Cantidad de pacientes con colesterol LDL medido.

[f] En ayunas.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos: REYATAZ Cápsulas

La seguridad y la tolerabilidad de REYATAZ Cápsulas con y sin ritonavir se ha establecido en pacientes pediátricos de al menos 6 años de edad a partir del ensayo clínico multicéntrico de diseño abierto PACTG 1020A.

El perfil de seguridad de REYATAZ en pacientes pediátricos (de 6 a menos de 18 años de edad) que toman la formulación en cápsulas fue en general similar al observado en los estudios clínicos realizados con REYATAZ en adultos. Los eventos adversos de Grado 2–4 más comunes (≥5%, independientemente de la causalidad) reportados en pacientes pediátricos fueron tos (21%), fiebre (18%), ictericia/ictericia esclerótica (15%), erupción (14%), vómitos (12%), diarrea (9%), cefalea (8%), edema periférico (7%), dolor de extremidades (6%), congestión nasal (6%), dolor orofaríngeo (6%), sibilancias (6%) y rinorrea (6%). Se reportó bloqueo aurículoventricular de segundo grado asintomático en <2% de los pacientes. Las anormalidades de laboratorio de Grado 3–4 más comunes que ocurrieron en pacientes pediátricos que toman la formulación en cápsulas fueron aumento de la bilirrubina total (≥3,2 mg/dL, 58%), neutropenia (9%) e hipoglucemia (4%). Todas las demás anormalidades de laboratorio de Grado 3–4 se produjeron con una frecuencia menor al 3%.

Reacciones adversas en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

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

En el Estudio AI424-045, 20 pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir 300 mg/100 mg una vez por día, y 18 pacientes tratados con lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día resultaron seropositivos para hepatitis B y/o C en el ingreso al estudio. Se desarrollaron niveles de ALT >5 veces el LSN en el 25% (5/20) de los pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir y en el 6% (1/18) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir. Se desarrollaron niveles de AST >5 veces el LSN en el 10% (2/20) de los pacientes tratados con REYATAZ/ritonavir y en el 6% (1/18) de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir.

En los Estudios AI424–008 y AI424-034, 74 pacientes tratados con 400 mg de REYATAZ una vez por día, 58 que recibieron efavirenz y 12 que recibieron nelfinavir resultaron seropositivos para hepatitis B y/o C en el ingreso al estudio. Se desarrollaron niveles de ALT >5 veces el LSN en el 15% de los pacientes tratados con REYATAZ, en el 14% de los pacientes tratados con efavirenz y en el 17% de los pacientes tratados con nelfinavir. Se desarrollaron niveles de AST >5 veces el LSN en el 9% de los pacientes tratados con REYATAZ, en el 5% de los pacientes tratados con efavirenz y en el 17% de los pacientes tratados con nelfinavir. Dentro de los regímenes de REYATAZ y de control, no

se observaron diferencias en la frecuencia de las elevaciones de bilirrubina entre los pacientes seropositivos y seronegativos *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Experiencia posterior a la comercialización del producto

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

Cuerpo en general: edema

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

Sistema gastrointestinal: pancreatitis

Sistema hepático: anormalidades en la función hepática

Trastornos hepatobiliares: colelitiasis *[véase Advertencias y Precauciones]*, colecistitis, colestasis

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

Sistema musculoesquelético: artralgia

Sistema renal: nefrolitiasis *[véase Advertencias y Precauciones]*, nefritis intersticial

Piel y apéndices: alopecia, erupción máculopapular *[véase Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones]*, prurito, angioedema

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial de REYATAZ para afectar otros fármacos

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

El atazanavir es un inhibidor débil de CYP2C8. No se recomienda el uso de REYATAZ sin ritonavir cuando se coadministra junto con fármacos altamente dependientes de CYP2C8 con estrechos índices terapéuticos (por ejemplo, paclitaxel, repaglinida). Cuando se coadministra REYATAZ con ritonavir junto con sustratos de CYP2C8, no se esperan interacciones clínicamente significativas *[véase Farmacología Clínica, Tabla 5]*.

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

Potencial de otros fármacos para afectar a REYATAZ

El atazanavir es un sustrato de CYP3A4; por lo tanto, los fármacos que inducen CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del atazanavir y reducir el efecto terapéutico de REYATAZ. La solubilidad del atazanavir disminuye a medida que aumenta el pH. Cabe esperar menores concentraciones plasmáticas de atazanavir si se administran inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, medicaciones con adición de buffer o antagonistas del receptor H_2 junto con REYATAZ *[véase Posología/Dosis y Administración]*.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 27 proporciona recomendaciones de dosis en adultos como resultado de las interacciones medicamentosas con REYATAZ. Estas recomendaciones se basan en estudios de interacciones medicamentosas o en las interacciones esperadas debido a la magnitud de la interacción prevista y al potencial de eventos serios o pérdida de eficacia.

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
Agentes antivirales contra el VIH		
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI): Formulaciones de didanosina con buffer Cápsulas con recubrimiento entérico (EC)	↓ atazanavir ↓ didanosina	La coadministración de REYATAZ con comprimidos de didanosina con buffer dio como resultado una marcada disminución de la exposición al atazanavir. Se recomienda tomar REYATAZ (con alimento) 2 hs. antes o 1 h. después de las formulaciones de didanosina con buffer. La administración simultánea de didanosina RE y REYATAZ con alimento disminuye la exposición a la didanosina. Por lo tanto, REYATAZ y didanosina RE deben administrarse en momentos distintos.
Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa: tenofovir disoproxil fumarato (DF)	↓ atazanavir ↑ tenofovir	El tenofovir DF puede disminuir el ABC (área bajo la curva) y la $C_{mín}$ del atazanavir. Cuando se coadministra con tenofovir DF en adultos, se recomienda administrar REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg y tenofovir DF 300 mg (todos en forma de una dosis diaria única con alimento). REYATAZ aumenta las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las mayores concentraciones de tenofovir podrían potenciar las reacciones adversas asociadas con el tenofovir, incluidos los trastornos renales. Los pacientes que reciben REYATAZ y tenofovir DF deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir. Para las mujeres

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
		embarazadas que toman REYATAZ con ritonavir *y* tenofovir DF, véase *Posología/Dosis y Administración*.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI): efavirenz	↓ atazanavir	El efavirenz disminuye la exposición al atazanavir. ***En pacientes adultos sin tratamiento previo:*** Si se combina REYATAZ con efavirenz, REYATAZ 400 mg (2 cápsulas de 200 mg) se deben administrar con ritonavir 100 mg simultáneamente una vez por día con alimento, y el efavirenz 600 mg se debe administrar una vez por día con el estómago vacío, preferentemente antes de acostarse. ***En pacientes adultos previamente tratados:*** No se recomienda la coadministración de REYATAZ con efavirenz a pacientes previamente tratados debido a la disminución de la exposición al atazanavir.
Inhibidores de la proteasa: saquinavir (cápsulas de gelatina blanda)	↑ saquinavir	No se han establecido recomendaciones apropiadas de dosificación para esta combinación, con o sin ritonavir, con respecto a la eficacia y la seguridad. En un estudio clínico, saquinavir 1200 mg coadministrado con REYATAZ 400 mg y tenofovir DF 300 mg (todos administrados una vez por día) más inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa no proporcionó la eficacia adecuada *[véase Estudios Clínicos]*.
Ritonavir	↑ atazanavir	Si se coadministra REYATAZ con ritonavir, se recomienda administrar REYATAZ 300 mg una vez por día con ritonavir 100 mg una vez por día con alimento en adultos. Véase la información completa sobre prescripción para ritonavir a fin de obtener información sobre las interacciones medicamentosas con ritonavir.
Otros	↑ otro inhibidor de proteasa	Aunque no ha sido estudiada, se esperaría que la coadministración de REYATAZ/ritonavir y un inhibidor de la proteasa adicional aumente la exposición al otro inhibidor de proteasa. No se recomienda esta coadministración.
Agentes antivirales contra el VHC		
Inhibidores de la proteasa: boceprevir	↓ atazanavir ↓ ritonavir	La administración concomitante de boceprevir y atazanavir/ritonavir dio como resultado una reducción de la exposición a atazanavir y ritonavir en estado estacionario. No se recomienda la coadministración de REYATAZ/ritonavir y boceprevir.
Otros agentes		
Antiácidos y medicamentos con adición de buffer	↓ atazanavir	Se esperan menores concentraciones plasmáticas de atazanavir si se administran antiácidos, incluidos los medicamentos con adición de buffer, junto con REYATAZ. REYATAZ debe administrarse 2 hs. antes o 1 h. después de estos fármacos.

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
Antiarrítmicos: amiodarona, bepridilo, lidocaína (sistémica), quinidina	↑ amiodarona, bepridilo, lidocaína (sistémica), quinidina	La coadministración con REYATAZ tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o mortales, y no ha sido estudiada. Es necesario tener precaución, y se recomienda monitorear la concentración terapéutica de estos fármacos si se usan de manera concomitante con REYATAZ.
Anticoagulantes: warfarina	↑ warfarina	La coadministración con REYATAZ tiene el potencial de producir hemorragias serias y/o mortales, y no ha sido estudiada. Se recomienda monitorear la INR (*International Normalized Ratio* – Relación Normalizada Internacional).
Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos	↑ antidepresivos tricíclicos	La coadministración con REYATAZ tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o mortales, y no ha sido estudiada. Se recomienda monitorear la concentración de estos fármacos si se usan de manera concomitante con REYATAZ.
Trazodona	↑ trazodona	El uso concomitante de trazodona y REYATAZ, con o sin ritonavir, puede incrementar las concentraciones plasmáticas de trazodona. Se han observado náuseas, mareos, hipotensión y síncope luego de la coadministración de trazodona y ritonavir. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP3A4 tal como REYATAZ, la combinación debe usarse con precaución y se debe considerar una disminución de la dosis de trazodona.
Antiepilépticos: carbamazepina	↓ atazanavir ↑ carbamazepina	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden disminuir cuando se administra carbamazepina junto con REYATAZ sin ritonavir. No se recomienda la coadministración de carbamazepina y REYATAZ sin ritonavir. El ritonavir puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina. Si al paciente que inicia tratamiento con REYATAZ/ritonavir se le ha aumentado gradualmente la dosis de carbamazepina hasta alcanzar una dosis estable, quizá sea necesario reducir la dosis de carbamazepina.
fenitoína, fenobarbital	↓ atazanavir ↓ fenitoína ↓ fenobarbital	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden disminuir cuando se administra fenitoína o fenobarbital junto con REYATAZ sin ritonavir. No se recomienda la coadministración de fenitoína o fenobarbital y REYATAZ sin ritonavir. El ritonavir puede disminuir los niveles plasmáticos de fenitoína y fenobarbital. Cuando REYATAZ con ritonavir se coadministra con fenitoína o fenobarbital, se puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína o fenobarbital.
Lamotrigina	↓ lamotrigina	La coadministración de lamotrigina y REYATAZ ***con*** ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Se puede requerir un ajuste de la dosis de lamotrigina cuando se coadministra con

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
		REYATAZ y ritonavir. No se prevé que la coadministración de lamotrigina y REYATAZ ***sin*** ritonavir disminuya las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. No se requiere un ajuste de la dosis de lamotrigina cuando se coadministra con REYATAZ sin ritonavir.
Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol	***REYATAZ/ ritonavir:*** ↑ ketoconazol ↑ itraconazol	La coadministración de ketoconazol sólo ha sido estudiada con REYATAZ sin ritonavir (aumento insignificante del ABC y la $C_{máx}$ del atazanavir). Debido al efecto del ritonavir sobre el ketoconazol, las dosis altas de ketoconazol e itraconazol (>200 mg/día) deben ser usadas con precaución con REYATAZ/ritonavir.
Voriconazol	***REYATAZ/ritonavir en pacientes con un alelo CYP2C19 funcional:*** ↓ voriconazol ↓ atazanavir ***REYATAZ/ritonavir en pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional:*** ↑ voriconazol ↓ atazanavir	No se recomienda el uso de voriconazol en pacientes que reciben REYATAZ/ritonavir, a menos que una evaluación de la relación riesgo/beneficio para el paciente lo justifique. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con voriconazol y pérdida de eficacia de voriconazol o atazanavir durante la coadministración de voriconazol y REYATAZ/ritonavir. La coadministración de voriconazol con REYATAZ (sin ritonavir) puede afectar las concentraciones de atazanavir; sin embargo, no hay datos disponibles.
Antigotosos: colchicina	↑ colchicina	No se recomienda la coadministración de REYATAZ con colchicina en pacientes con deterioro de la función renal o hepática. ***Posología recomendada en adultos de colchicina cuando se administra con REYATAZ:*** ***Tratamiento de exacerbaciones de la gota:*** 0,6 mg (1 tableta/comprimido) para 1 dosis, seguido de 0,3 mg (media tableta/comprimido) 1 hora después. No se debe repetir hasta transcurridos 3 días. ***Profilaxis de exacerbaciones de la gota:*** Si el régimen original era de 0,6 mg *dos veces al día*, se debe ajustar el régimen a 0,3 mg *una vez al día.* Si el régimen original era de 0,6 mg *una vez al día*, se debe ajustar el régimen a 0,3 mg *una vez día de por medio.* ***Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF):*** Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede administrarse como

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
		0,3 mg dos veces al día).
Antimicobacterianos: rifabutina	↑ rifabutina	Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina de hasta el 75% (por ejemplo, 150 mg día por medio o 3 veces por semana). Se requiere aumentar el monitoreo para detectar reacciones adversas asociadas con la rifabutina, incluida la neutropenia.
Antipsicóticos: quetiapina y lurasidona	↑ quetiapina	***Inicio de REYATAZ con ritonavir en pacientes que toman quetiapina:*** Considerar una terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en las exposisiones a quetiapina. Si es necesaria la coadministración, reducir la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitorear al paciente para detectar reacciones adversas asociadas con quetiapina. Remitirse a la información sobre prescripción de quetiapina para obtener recomendaciones sobre el monitoreo de las reacciones adversas. ***Inicio de quetiapina en pacientes que toman REYATAZ con ritonavir:*** Remitirse a la información sobre prescripción de quetiapina para acceder a la dosis inicial y a la titulación de dosis de quetiapina.
	REYATAZ ↑ lurasidona	***REYATAZ sin ritonavir*** Si es necesaria la coadministración, reducir la dosis de lurasidona. Remitirse a la información sobre prescripción de lurasidona para el uso concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4.
	REYATAZ/ritonavir ↑ lurasidona	***REYATAZ/ritonavir*** El uso de lurasidona está contraindicado.
Benzodiazepinas: midazolam administrado por vía parenteral[b]	↑ midazolam	El uso concomitante de midazolam parenteral con REYATAZ puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. La coadministración debe efectuarse en un entorno que asegure un estrecho monitoreo clínico y un adecuado manejo médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Deberá considerarse una reducción de la dosis de midazolam, en especial si se administra más de una dosis única de midazolam. La coadministración de midazolam oral con REYATAZ está CONTRAINDICADA.
Bloqueadores del canal de calcio: diltiazem	↑ diltiazem y desacetil-diltiazem	Es necesario tener precaución. Se debe considerar una reducción de la dosis de diltiazem del 50%, y se recomienda efectuar un monitoreo por electrocardiograma. La coadministración de REYATAZ/ritonavir con diltiazem no ha sido estudiada.
felodipina, nifedipina, nicardipina y verapamilo	↑ bloqueador del canal de calcio	Es necesario tener precaución. Se debe considerar titular la dosis del bloqueador del canal de calcio. Se recomienda efectuar un monitoreo por electrocardiograma.

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
Antagonistas de los receptores de endotelina: Bosentan	↓ atazanavir ↑ bosentan	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden reducirse cuando se administra bosentan con REYATAZ sin ritonavir. No se recomienda la coadministración de bosentan y REYATAZ sin ritonavir. ***Coadministración de bosentan en pacientes adultos que reciben REYATAZ/ritonavir:*** Para los pacientes que han recibido REYATAZ/ritonavir durante al menos 10 días, comenzar el bosentan con una dosis de 62,5 mg una vez al día o día de por medio, en base a la tolerabilidad individual. ***Coadministración de REYATAZ/ritonavir en pacientes adultos que reciben bosentan:*** Discontinuar el bosentan al menos 36 horas antes de comenzar REYATAZ/ritonavir. Al menos 10 días después de comenzar REYATAZ/ritonavir, reanudar el bosentan con una dosis de 62,5 mg una vez al día o día de por medio, según la tolerabilidad individual.
Inhibidores de HMG-CoA reductasa: atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Titular cuidadosamente la dosis de atorvastatina y usar la menor dosis necesaria. La dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg/día. El riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis, puede incrementarse cuando se usan inhibidores de la proteasa del VIH, incluido REYATAZ, en combinación con estos fármacos.
Antagonistas del receptor H_2	↓ atazanavir	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir disminuyeron sustancialmente cuando se administró REYATAZ 400 mg una vez por día simultáneamente con famotidina 40 mg dos veces por día en adultos, lo que puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. ***En pacientes adultos sin tratamiento previo:*** REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día con alimento debe administrarse simultáneamente y/o al menos 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H_2 (H2RA). Se puede usar una dosis de H2RA comparable con famotidina 20 mg una vez por día hasta una dosis comparable con famotidina 40 mg dos veces por día junto con REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg en pacientes no tratados previamente. O Para los pacientes que no toleran ritonavir, se debe administrar REYATAZ 400 mg una vez por día con alimento al menos 2 horas antes

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
		y al menos 10 horas después de la dosis del H2RA. Ninguna dosis única del H2RA debe exceder una dosis equivalente a famotidina 20 mg, y la dosis diaria total no deberá exceder una dosis equivalente a famotidina 40 mg. No se recomienda el uso de REYATAZ sin ritonavir en mujeres embarazadas. ***En pacientes adultos previamente tratados:*** Cuando se administra un H2RA a un paciente que recibe REYATAZ con ritonavir, la dosis del H2RA no debe exceder una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces por día, y las dosis de REYATAZ y ritonavir deben administrarse simultáneamente y/o al menos 10 horas después de la dosis del H2RA. ● REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con un H2RA. ● REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con tenofovir DF y un H2RA. ● REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg una vez por día (todo como dosis única con alimento) si se administra con tenofovir DF o un H2RA para mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre. No se recomienda REYATAZ para mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre que toman REYATAZ con tenofovir DF y un H2RA.
Anticonceptivos hormonales: etinil estradiol y norgestimato o noretindrona	↓ etinil estradiol ↑ norgestimato[c] ↑ etinil estradiol ↑ noretindrona[d]	Usar con precaución si se considera la coadministración de REYATAZ o REYATAZ/ritonavir con anticonceptivos orales. Si se administra un anticonceptivo oral con REYATAZ más ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral contenga al menos 35 mcg de etinil estradiol. Si se administra REYATAZ sin ritonavir, el anticonceptivo oral no debe contener más de 30 mcg de etinil estradiol. Los potenciales riesgos en materia de seguridad incluyen sustanciales aumentos de la exposición a la progesterona. Se desconocen los efectos a largo plazo de los aumentos en la concentración del agente progestacional y podrían incrementar el riesgo de resistencia a la insulina, dislipidemia y acné. La coadministración de REYATAZ o REYATAZ/ritonavir con otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, parche anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo o anticonceptivos inyectables) o anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de noretindrona o norgestimato, o menos de 25 mcg de etinil estradiol, no ha sido estudiada;

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
		por lo tanto, se recomienda utilizar métodos alternativos de anticoncepción.
Inmunosupresores: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunosupresores	Se recomienda monitorear la concentración terapéutica de estos inmunosupresores cuando se los coadministra con REYATAZ.
Beta-agonistas inhalados: Salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración de salmeterol con REYATAZ. El uso concomitante de salmeterol y REYATAZ puede causar un mayor riesgo de reacciones cardiovasculares adversas asociadas con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Esteroide inhalatorio/nasal: fluticasona	***REYATAZ*** ↑ fluticasona	El uso concomitante de propionato de fluticasona y REYATAZ (sin ritonavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona. Usar con precaución. Considerar alternativas para el propionato de fluticasona, en particular en los casos de uso prolongado.
	REYATAZ/ ritonavir ↑ fluticasona	El uso concomitante de propionato de fluticasona y REYATAZ/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona, lo que ocasiona concentraciones séricas significativamente reducidas de cortisol. Se han reportado efectos corticosteroides sistémicos, incluidos síndrome de Cushing y supresión adrenal, durante el uso posterior a la comercialización del producto en pacientes que recibían ritonavir y propionato de fluticasona administrado por inhalación o por vía intranasal. La coadministración de propionato de fluticasona y REYATAZ/ritonavir no se recomienda a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos colaterales corticosteroides sistémicos *[véase Advertencias y Precauciones]*.
Antibióticos macrólidos: claritromicina	↑ claritromicina ↓ 14-OH claritromicina ↑ atazanavir	Las mayores concentraciones de claritromicina pueden causar prolongaciones de QTc; por consiguiente, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina del 50% cuando se la coadministra con REYATAZ. Así mismo, las concentraciones del metabolito activo 14-OH claritromicina se ven significativamente reducidas; considerar una terapia alternativa para las indicaciones distintas de infecciones debidas al complejo *Mycobacterium avium*. La coadministración de REYATAZ/ritonavir con claritromicina no se ha estudiado.
Opioides: buprenorfina	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina	La coadministración de buprenorfina y REYATAZ con o sin ritonavir aumenta la concentración plasmática de buprenorfina y norbuprenorfina. La coadministración de REYATAZ más ritonavir con buprenorfina requiere el monitoreo clínico de la sedación y los efectos cognitivos. Podrá considerarse una reducción de la dosis de buprenorfina. No se prevé que

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
		la coadministración de buprenorfina y REYATAZ con ritonavir disminuya las concentraciones plasmáticas de atazanavir. La coadministración de buprenorfina y REYATAZ sin ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No se recomienda la coadministración de REYATAZ y buprenorfina sin ritonavir.
Inhibidores de PDE5: sildenafil, tadalafilo, vardenafil	↑ sildenafil ↑ tadalafilo ↑ vardenafil	La coadministración con REYATAZ no ha sido estudiada pero puede ocasionar un aumento en las reacciones adversas asociadas con el inhibidor de PDE5, que incluyen hipotensión, síncope, trastornos visuales y priapismo. ***Uso de inhibidores de PDE5 para la hipertensión arterial pulmonar (HAP):*** El uso de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HAP) está contraindicado con REYATAZ *[véase Contraindicaciones]*. Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para el uso de tadalafilo con REYATAZ: Coadministración de tadalafilo en pacientes que reciben REYATAZ (con o sin ritonavir): ▪ Para los pacientes que han recibido REYATAZ (con o sin ritonavir) durante al menos una semana, comenzar tadalafilo con 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. Coadministración de REYATAZ (con o sin ritonavir) en pacientes que reciben tadalafilo: ▪ Evitar el uso de tadalafilo cuando se comienza REYATAZ (con o sin ritonavir). Dejar de usar tadalafilo al menos 24 horas antes de comenzar REYATAZ (con o sin ritonavir). Al menos una semana después de comenzar REYATAZ (con o sin ritonavir), reanudar tadalafilo con 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. ***Uso de inhibidores de PDE5 para la disfunción eréctil:*** Usar sildenafil con precaución en dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos. Usar tadalafilo con precaución en dosis reducidas de 10 mg cada 72 horas con un mayor monitoreo de eventos adversos.

Tabla 27: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar una alteración de la dosis o del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas[a] o interacciones esperadas (la información de la tabla se aplica a REYATAZ con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante: **Fármacos específicos**	**Efecto sobre la concentración de atazanavir o el fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
		REYATAZ/ritonavir: Usar vardenafil con precaución en dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 72 horas con un mayor monitoreo de reacciones adversas. **REYATAZ:** Usar vardenafil con precaución en dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 24 horas con un mayor monitoreo de reacciones adversas.
Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol	↓ atazanavir	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir disminuyeron sustancialmente cuando se administró REYATAZ 400 mg o REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg una vez por día junto con omeprazol 40 mg una vez por día en adultos, lo cual puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. ***En pacientes adultos sin tratamiento previo:*** La dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI) no debe exceder el equivalente a una dosis de 20 mg de omeprazol y debe administrarse aproximadamente 12 horas antes de la dosis de REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg. ***En pacientes adultos previamente tratados:*** No se recomienda el uso de PPI en pacientes previamente tratados que reciben REYATAZ.

[a] Para conocer la magnitud de las interacciones, véase *Farmacología Clínica, Tablas 4* y *5.*

[b] Véase *Contraindicaciones, Tabla 17,* para midazolam administrado por vía oral.

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

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

Fármacos sin interacciones observadas con REYATAZ

No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente significativa cuando se coadministró REYATAZ con metadona, fluconazol, paracetamol, atenolol, o los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa lamivudina o zidovudina . *[véase Farmacología Clínica, Tablas 4 y 5].*

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis de riesgos

El atazanavir ha sido evaluado en una limitada cantidad de mujeres durante el embarazo. Los datos disponibles sobre humanos y animales sugieren que el atazanavir no aumenta el riesgo de defectos graves de nacimiento en general, en comparación con el índice habitual *[véase Datos]*. En la población general de EE.UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente. No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento en ratas y conejos, en los cuales las exposiciones a atazanavir fueron 0,7-1,2 veces aquellas alcanzadas con la dosis clínica en humanos (300 mg/día de atazanavir potenciado con 100 mg/día de ritonavir). Cuando atazanavir se administró a ratas preñadas y durante toda la lactancia, se observó un retardo reversible del crecimiento neonatal *[véase Datos]*.

Consideraciones clínicas

Ajustes de dosis durante el embarazo y el período post-parto:

- REYATAZ debe administrarse con ritonavir en mujeres embarazadas.
- Para las mujeres embarazadas, no se requiere ajuste de la dosis de REYATAZ, con las siguientes excepciones:
  - Para mujeres embarazadas previamente tratadas durante el segundo o el tercer trimestre, cuando se coadministra REYATAZ con un antagonista del receptor H_2 o tenofovir DF, se recomienda REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg una vez al día. No se cuenta con datos suficientes para recomendar una dosis de REYATAZ para usar con un antagonista del receptor H_2 *y* tenofovir DF en mujeres embarazadas que han sido previamente tratadas.
- No se requiere ajuste de la dosis para las pacientes en el período post-parto. Sin embargo, las pacientes deben ser estrechamente monitoreadas para detectar eventos adversos, debido a que las exposiciones al atazanavir pueden ser más altas durante los primeros 2 meses luego del parto *[Véase Posología/Dosis y Administración y Farmacología Clínica]*.

Reacciones adversas maternas:

Se han producido casos de síndrome de acidosis láctica, en ocasiones mortal, e hiperlactatemia sintomática en mujeres embarazadas que usaban REYATAZ en combinación con análogos nucleósidos, los cuales se asocian con un mayor riesgo de síndrome de acidosis láctica.

La hiperbilirrubinemia es frecuente en pacientes que toman REYATAZ *[véase Advertencias y Precauciones]*, incluidas las mujeres embarazadas *[véase Datos]*.

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

Reacciones adversas fetales/neonatales:

Todos los lactantes, incluidos los neonatos expuestos a REYATAZ en el útero, deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa durante los primeros día de vida *[véase Datos]*.

Datos en humanos

En el ensayo clínico AI424-182, se administró REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg o 400 mg/100 mg) en combinación con zidovudina/lamivudina a 41 mujeres embarazadas infectadas con el VIH durante el segundo o el tercer trimestre. Entre las 39 mujeres que completaron el estudio, 38 alcanzaron un nivel de ARN del VIH menor a 50 copias/ml en el momento del parto. Seis de 20 mujeres (30%) que tomaban REYATAZ/ritonavir 300 mg/100 mg y 13 de 21 mujeres (62%) que tomaban REYATAZ/ritonavir 400 mg/100 mg experimentaron hiperbilirrubinemia (bilirrubina total mayor o igual a 2,6 veces el límite superior del rango normal (LSN). No se observaron casos de acidosis láctica en el ensayo clínico AI424-182.

Las concentraciones de atazanavir en la sangre del cordón umbilical fetal fueron aproximadamente 12% a 19% de las concentraciones maternas. Entre los 40 lactantes nacidos de 40 madres infectadas con el VIH, todos tuvieron resultados de ensayo negativos para ADN del VIH-1 en el momento del parto y/o durante los primeros 6 meses post-parto. Los 40 lactantes recibieron tratamiento antirretroviral profiláctico que contenía zidovudina. No se observó evidencia de hiperbilirrubinemia severa (niveles de bilirrubina total superiores a 20 mg/dL) ni encefalopatía bilirrubínica aguda o crónica entre los neonatos en este estudio. Sin embargo, 10/36 lactantes (28%) (6 de 38 semanas de gestación o más, y 4 de 38 semanas de gestación o menos) tuvieron niveles de bilirrubina de 4 mg/dL o más dentro del primer día de vida.

La falta de diversidad étnica constituyó una limitación para el estudio. En la población del estudio, 33/40 lactantes (83%) eran negros/afroamericanos, quienes tienen menor incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal que los caucásicos y asiáticos. Asimismo, las mujeres con incompatibilidad de Rh fueron excluidas, así como aquellas que tenían un bebé anterior que había desarrollado enfermedad hemolítica y/o ictericia patológica neonatal (que requería fototerapia).

Además, de los 38 lactantes que tuvieron muestras de glucosa recolectadas el primer día de vida, 3 tuvieron muestras de glucosa sérica adecuadamente recolectadas con valores menores a 40 mg/dL que no podían atribuirse a intolerancia a la glucosa materna, a un parto difícil o a sepsis.

Sobre la base de reportes prospectivos a partir del Registro de Embarazos durante el uso de Antirretrovirales (APR) de aproximadamente 1600 nacimientos vivos tras la exposición a regímenes que contienen atazanavir (incluidos 1037 nacimientos vivos de bebés expuestos durante el primer trimestre y 569 expuestos durante el segundo o tercer trimestre), no hubo diferencia en cuanto a los defectos de nacimiento entre atazanavir y la tasa de defectos de nacimiento de referencia. En la

población general de EE.UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento graves en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4%.

Datos en animales

En estudios de reproducción realizados en animales, no se observó evidencia de mortalidad o teratogenicidad en la cría de animales a niveles de exposición sistémica al fármaco (ABC) de 0,7 veces (en conejos) a 1,2 veces (en ratas) superiores a aquellas observadas con la dosis clínica humana (300 mg/día de atazanavir reforzado con 100 mg/día de ritonavir). En los estudios de desarrollo pre- y post-natal realizados en ratas, el atazanavir causó retardo del crecimiento neonatal durante la lactancia, que se revirtió tras el destete. La exposición materna al fármaco con esta dosis fue 1,3 veces mayor a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. Se produjo toxicidad materna mínima a este nivel de exposición.

Lactancia

Síntesis del riesgo

Los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades recomiendan a las mujeres infectadas con VIH-1 no amamantar a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión post-natal del VIH-1. Atazanavir ha sido detectado en la leche materna humana. No se dispone de datos sobre los efectos de atazanavir sobre la producción de leche. Atazanavir se detectó en la leche de ratas en período de lactancia y se asoció con un retardo del crecimiento neonatal, que se revirtió tras el destete. Tanto por el riesgo de transmitir el VIH-1 como por el potencial de reacciones adversas serias en bebés en etapa de lactancia, se les debe indicar a las madres que no amamanten a sus hijos.

Uso pediátrico

REYATAZ cápsulas está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH 1 en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores que pesen al menos 15 Kg. REYATAZ no se recomienda en pacientes pediátricos de menos de 3 meses debido al riesgo de kernicterus [véase Indicaciones y Uso]. Todas las contraindicaciones, advertencias y precauciones de REYATAZ se aplican a los pacientes pediátricos [Véase Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones].

No existe dosis recomendada para REYATAZ cápsulas en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

La seguridad, el perfil farmacocinético y la respuesta virológica de REYATAZ se evaluaron en pacientes pediátricos en un ensayo clínico multicéntrico de diseño abierto PACTG 1020A [véase Farmacología Clínica y Estudios Clínicos]. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue en general similar al observado en adultos [véase Reacciones Adversas]. Véase Posología/Dosis y Administración) para obtener las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

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

Edad/Género

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

Deterioro de la función renal

No se recomienda usar REYATAZ en pacientes previamente tratados por VIH con enfermedad renal en estadio terminal sometidos a hemodiálisis *[véase Posología/Dosis y Administración y Farmacología Clínica]*.

Deterioro de la función hepática

No se recomienda usar REYATAZ en pacientes con deterioro hepático severo. No se recomienda usar REYATAZ/ritonavir en pacientes con cualquier grado de deterioro hepático *[véase Posología/Dosis y Administración y Farmacología Clínica]*.

PRESENTACIÓN/CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

Concentración del producto*	**Color de la cápsula (tapa/cuerpo)**	**Marcas en la cápsula (color de tinta)**		**Cápsulas por frasco**
		Tapa	**Cuerpo**	
150 mg	Azul/azul celeste	BMS 150 mg (blanco)	3624 (azul)	60
200 mg	Azul/azul	BMS 200 mg (blanco)	3631 (blanco)	60
300 mg	Rojo/azul	BMS 300 mg (blanco)	3622 (blanco)	30

Conservar REYATAZ a temperatura ambiente entre 15 °C a 30 °C.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indicar al paciente que lea la información para el paciente.

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

Anormalidades en la conducción cardíaca

Informar a los pacientes que el atazanavir puede producir cambios en el electrocardiograma (por ejemplo, prolongación de PR). Indicar a los pacientes que deben consultar a su médico si experimentan síntomas tales como mareos o aturdimiento *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Reacción dérmica severa

Se les debe informar a los pacientes que ha habido reportes de reacciones dérmicas graves (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y erupciones cutáneas tóxicas) con el uso de REYATAZ. Advertir a los pacientes que si desarrollan signos o síntomas de reacciones dérmicas graves o reacciones de hipersensibilidad, deben discontinuar el uso de REYATAZ y someterse de inmediato a una evaluación médica *[véase Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas]*.

Hiperbilirrubinemia

Informar a los pacientes que se han producido elevaciones asintomáticas de la bilirrubina indirecta en pacientes que recibían REYATAZ. Esto puede ir acompañado de coloración amarillenta de la piel o la parte blanca del ojo, por lo que se puede considerar una terapia antirretroviral alternativa si el paciente siente preocupaciones de tipo estético *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Nefrolitiasis y colelitiasis

Informar a los pacientes que se han reportado casos de cálculos renales y/o cálculos biliares con el uso de REYATAZ. Algunos pacientes con cálculos renales y/o cálculos biliares tuvieron que ser internados para recibir tratamiento adicional, y algunos presentaron complicaciones. Puede ser necesario discontinuar la administración de REYATAZ como parte del manejo clínico de estos eventos adversos *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Interacciones medicamentosas

REYATAZ puede conducir a interacciones significativas con algunos fármacos; por lo tanto, se les debe indicar a los pacientes que, antes de usar el producto, le informen al médico sobre el uso de cualquier otro medicamento de venta bajo receta, de venta libre o productos de origen vegetal, en particular la hierba de San Juan *[véase Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones]*.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico de cualquier síntoma de infección, ya que en algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA), pueden producirse signos y síntomas de inflamación producida por infecciones previas luego de iniciado el tratamiento anti-VIH *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Redistribución de grasa

Informar a los pacientes de que puede producirse redistribución o acumulación de grasa corporal en los individuos que reciben terapia antirretroviral, la cual incluye inhibidores de proteasa, y que en la actualidad se desconoce la causa y los efectos a largo plazo sobre la salud de estas afecciones *[*véase *Advertencias y Precauciones]*.

Instrucciones de dosificación

Indicar a los pacientes que tomen REYATAZ con alimento todos los días y que tomen el otro tratamiento antirretroviral concomitante según se prescribió. REYATAZ siempre debe usarse en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Advertir a los pacientes que no deben alterar la dosis ni discontinuar la terapia sin consultar con su médico. Informar a los pacientes que si se saltea una dosis de REYATAZ, deben tomarla lo antes posible y luego volver a su cronograma normal; sin embargo, si se salteó una dosis, el paciente no debe duplicar la dosis siguiente.

Lactancia

Instruir a las mujeres con infección por VIH-1 a que no amamanten ya que el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. REYATAZ también puede pasar al bebé a través de la leche materna y no se sabe si podría dañar al bebé *[véase Uso en Poblaciones Específicas]*.

SOBREDOSIS

La experiencia acerca de sobredosis aguda de REYATAZ en humanos es limitada. Se ha administrado dosis únicas de hasta 1200 mg (tres veces la dosis máxima recomendada de 400 mg) a voluntarios sanos sin que sufrieran efectos adversos sintomáticos. Una única sobredosis auto-administrada de 29,2 g de REYATAZ en un paciente infectado con VIH (73 veces la dosis recomendada de 400 mg) se asoció con bloqueo bifascicular asintomático y prolongación del intervalo PR. Estos eventos se resolvieron espontáneamente. A dosis de REYATAZ que causan elevadas exposiciones a atazanavir, se puede observar ictericia debido a la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) (sin cambios asociados en la función hepática en los ensayos) o prolongación del intervalo PR *[véase Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica]*.

El tratamiento de la sobredosis con REYATAZ debe consistir en medidas generales de apoyo, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y electrocardiograma, y la observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, se debe proceder a la eliminación del atazanavir no absorbido por emesis o lavado gástrico. También se puede administrar carbón activado para ayudar a eliminar el fármaco no

absorbido. No existe un antídoto específico para la sobredosis con REYATAZ. Debido a que el atazanavir es metabolizado extensamente por el hígado y su unión a las proteínas es muy alta, la diálisis no suele ser beneficiosa para eliminar significativamente este medicamento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 51.052
Elaborado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East Mt. Vernon, Indiana 47620 EEUU.
Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.
Tel.: 0800-666-1179.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

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

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

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

Disp. Nº 12126-17
Fecha de última revisión: 29-Nov-2017

REYATAZ® es una marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company.

Mayo 2017