

TITLE - ATAZANAVIR + EMTRICITABINE + RITONAVIR + TENOFOVIR / REATIX MEDICATION PATIENT INFORMATION IN PORTUGUESE

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : USFDA

DESTAQUES DAS INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO

Esses destaques não incluem todas as informações necessárias para usar ATAZANAVIR e RITONAVIR COMPRIMIDOS, 300 mg/100 mg com segurança e eficácia. Consulte as informações completas de prescrição de ATAZANAVIR E RITONAVIR COMPRIMIDOS.

ATAZANAVIR e RITONAVIR Comprimidos, 300 mg/100 mg para uso oral

----- **INDICAÇÕES E USO**----- Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg, uma combinação de um inibidor de protease e inibidor de CYP3A, são indicados para uso em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV-1 (1)

----- **DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO**----- Tome Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg com alimentos.

- *Adultos e pacientes pediátricos (com idade mínima de 6 anos e peso de 35 kg):* Atazanavir e Ritonavir Comprimido, 300 mg/100 mg uma vez ao dia com alimentos. (2.1)
- *Gravidez:* Atazanavir e Ritonavir Comprimido, 300 mg/100 mg uma vez ao dia com alimentos, com modificações de dosagem para alguns medicamentos concomitantes. (2.2)

----- **FORMAS DE DOSAGEM E FORÇAS**-----
Comprimido: 300 mg de atazanavir (equivalente a 341,7 mg de sulfato de atazanavir) e 100 mg de ritonavir (3)

----- **CONTRA-INDICAÇÕES**-----

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade conhecida (por exemplo, eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas ou síndrome de Stevens-Johnson) a qualquer um dos componentes deste produto. (4)

Coadministração com alfuzosina, triazolam, midazolam administrado por via oral, derivados do ergot, rifampicina, irinotecano, lurasidona, lovastatina, sinvastatina, indinavir, cisaprida, pimozida, erva de São João e sildenafil quando administrado como REVATIO®. (4)

----- **AVISOS E PRECAUÇÕES**-----
Anormalidades da condução cardíaca: O prolongamento do intervalo PR pode ocorrer em alguns pacientes. Usar com cautela em pacientes com doença do sistema de condução preexistente ou quando administrado com outros medicamentos que possam prolongar o intervalo PR (5.2, 6.4, 7.3, 12.2, 17.3)
Hepatotoxicidade: Fatalidades ocorreram. Monitorar a função hepática antes e durante a terapia, especialmente em pacientes com doença hepática subjacente, incluindo hepatite B e hepatite C, ou elevações acentuadas das transaminases (5.3, 6.3, 6.4, 8.8)
Pancreatite: Fatalidades ocorreram; suspender a terapia conforme clinicamente apropriado (5.4)
Reações alérgicas/hipersensibilidade: Reações alérgicas foram relatadas

e incluem anafilaxia, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, broncoespasmo e angioedema. Interrompa o tratamento se ocorrerem reações graves, incluindo erupção cutânea (5.5)

Hiperbilirrubinemia: A maioria dos pacientes apresenta aumentos assintomáticos da bilirrubina indireta, que é reversível com a descontinuação. Não reduza a dose. Se ocorrer um aumento concomitante de transaminases, avaliar etiologias alternativas (5.6)

Elevações de colesterol total e triglicérides: Monitorar antes da terapia e depois periodicamente. (5.7)

*A nefrolitíase e a colelitíase têm*foi relatado. Considere interrupção temporária ou descontinuação (5.8)

Os pacientes podem desenvolver novo início ou exacerbações de diabetes mellitus, hiperglicemia (5.9)

Os pacientes podem desenvolver síndrome de reconstituição imune. (5.10) Os pacientes podem desenvolver redistribuição/acúmulo de gordura corporal. (5.11) *Hemofilia:* Sangramento espontâneo pode ocorrer e fator VIII adicional pode ser necessário (5.12)

----- **REAÇÕES ADVERSAS**----- Atazanavir: As reações adversas mais comuns (maior ou igual a 2%) são náuseas, icterícia/ icterícia escleral, erupção cutânea, cefaleia, dor abdominal, vômitos, insônia, sintomas neurológicos periféricos, tontura, mialgia, diarreia, depressão e febre. (6.1, 6.2)

Ritonavir: As reações adversas mais comuns foram gastrointestinais (incluindo diarreia, náusea, vômito, dor abdominal (superior e inferior)), distúrbios neurológicos (incluindo parestesia e parestesia oral), erupção cutânea e fadiga/astenia (6.1).

Para relatar REAÇÕES ADVERSAS SUSPEITAS, entre em contato com a CIPLA em 1-866-604-3268 ou FDA em 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

----- **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**----- A coadministração de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg pode alterar a concentração de outros medicamentos e outros medicamentos podem alterar a concentração de atazanavir, ritonavir. As potenciais interações medicamentosas devem ser consideradas antes e durante a terapia (4, 5.1, 7, 12.3)

----- **USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS**----- *Gravidez:* Os dados disponíveis em humanos e animais sugerem que o atazanavir não aumenta o risco de defeitos congênitos maiores em comparação com a taxa de base. (8.1)

Lactação: A amamentação não é recomendada. (8.2) Co-infecção por hepatite B ou C: Monitorar as enzimas hepáticas (5.3)

Insuficiência renal: Não use em pacientes com experiência em tratamento com doença renal em estágio terminal tratada com hemodiálise (2.3, 8.6)

Insuficiência hepática: não recomendado para pacientes com função hepática prejudicada (2.4, 8.8)

Consulte 17 para INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO DO PACIENTE e rotulagem do paciente aprovada pela FDA.

Revisado: 10/2017

INFORMAÇÕES COMPLETAS DE PRESCRIÇÃO: CONTEÚDO*

INFORMAÇÕES COMPLETAS DE PRESCRIÇÃO 1 INDICAÇÕES E USO 2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

- 2.1 Dosagem Recomendada
- 2.2 Gravidez
- 2.3 Insuficiência Renal
- 2.4 Insuficiência Hepática

3 FORMAS DE DOSAGEM E FORÇAS 4 CONTRA-INDICAÇÕES

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- 5.1 Interações Medicamentosas
- 5.2 Anormalidades de condução cardíaca/prolongamento do intervalo PR
- 5.3 Hepatotoxicidade/Reações Hepáticas
- 5.4 Pancreatite
- 5.5 Reações alérgicas/ Hipersensibilidade/ Erupção cutânea
- 5.6 Hiperbilirrubinemia
- 5.7 Distúrbios de Lipídios

5.8 Nefrolitíase e Colelitíase

- 5.9 Risco de Reações Adversas Graves Devido a Interações Medicamentosas
- 5.10 Diabetes Mellitus/Hiperglicemia
- 5.11 Síndrome de Reconstituição Imune

5.12 Redistribuição de Gordura

5.13 Hemofilia

- 5.14 Resistência/Resistência cruzada
- 5.15 Testes de Laboratório

6 REAÇÕES ADVERSAS

- 6.1 Experiência de Ensaios Clínicos em Adultos
- 6.2 Experiência de Ensaios Clínicos em Pacientes Pediátricos
- 6.3 Pacientes Co-infectados com o Vírus da Hepatite B e/ou da Hepatite C
- 6.4 Experiência Clínica 7

INTERAÇÕES DE DROGAS

- 7.1 Potencial para afetar outros medicamentos
- 7.2 Potencial para outros medicamentos afetarem o atazanavir
- 7.3 Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas
- 7.4 Medicamentos sem interações observadas ou previstas com Atazanavir

8 USOS EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez

8.2 Lactação

8.3 Fêmeas e Machos com Potencial Reprodutivo

8.4 Uso Pediátrico

8.5 Uso Geriátrico

8.6 Idade/Sexo

8.7 Função Renal Prejudicada

8.8 Função Hepática Prejudicada

10 SOBREDOSAGEM

11 DESCRIÇÃO

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Ação

12.2 Farmacodinâmica

12.3 Farmacocinética

12.4 Microbiologia

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade

14 ESTUDOS CLÍNICOS

14.1 Pacientes adultos sem terapia antirretroviral prévia

14.2 Pacientes adultos com terapia antirretroviral prévia

14.3 Pacientes Pediátricos

16 FORNECIMENTO/ARMazenagem e MANUSEIO 17

INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO DO PACIENTE

* As seções ou subseções omitidas das informações completas de prescrição não são listadas.

INFORMAÇÕES COMPLETAS DE PRESCRIÇÃO

1 INDICAÇÕES E USO

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg são indicados em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV-1.

Limitações de uso:

- O uso de atazanavir/ritonavir em pacientes com experiência em tratamento deve ser guiado pelo número de substituições de resistência aos inibidores de protease primários na linha de base [ver *Microbiologia (12.4)*].

2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

Recomendações Gerais de Dosagem:

- Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg devem ser tomados com alimentos.
- Quando coadministrado com H₂antagonistas dos receptores ou inibidores da bomba de prótons, pode ser necessária a separação da dose.
- Quando coadministrado com formulações tamponadas com didanosina ou com revestimento entérico, Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg devem ser administrados (com alimentos) 2 horas antes ou 1 hora após a didanosina.

2.1 Dosagem Recomendada

Adultos e pacientes pediátricos (com pelo menos 6 anos de idade e pesando 35 kg): A posologia recomendada é de um comprimido tomado diariamente com alimentos.

2.2 Gravidez

Dosagem durante a gravidez e o período pós-parto:

- Só deve ser administrado a mulheres grávidas com cepas de HIV-1 suscetíveis ao atazanavir, um componente de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos.

- Não recomendado para mulheres grávidas com experiência em tratamento durante o segundo ou terceiro trimestre, quando coadministrado com um H₂-antagonista do receptor ou tenofovir porque são necessárias doses mais altas de atazanavir. Não há dados suficientes para recomendar uma dose de atazanavir para uso com H₂-antagonista do receptor e tenofovir em mulheres grávidas com experiência em tratamento.
- Não é necessário ajuste de dose para pacientes no pós-parto. No entanto, os pacientes devem ser monitorados de perto para eventos adversos porque atazanavir, um componente de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, as exposições podem ser maiores durante os primeiros 2 meses após o parto. [Ver *Uso em Populações Específicas (8.1) e Farmacologia Clínica (12.3)*.]

2.3 Insuficiência renal

Pacientes virgens de tratamento:

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes virgens de tratamento com doença renal em estágio terminal tratados com hemodiálise.

Pacientes com experiência de tratamento:

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos não devem ser administrados a pacientes com experiência em tratamento de HIV com doença renal em estágio terminal controlado por hemodiálise. [Consulte *Uso em Populações Específicas (8.7)*]. Nenhum ajuste de dose é necessário para outros pacientes com experiência em tratamento com insuficiência renal.

2.4 Insuficiência hepática

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos não são recomendados para uso em pacientes com insuficiência hepática, porque atazanavir com ritonavir não foi estudado nessa população. [Ver *Advertências e Precauções (5.3) e Uso em Populações Específicas (8.8)*].

3 FORMAS DE DOSAGEM E FORÇAS

Os comprimidos de atazanavir e ritonavir contêm 300 mg de atazanavir (equivalente a 341,7 mg de sulfato de atazanavir) e 100 mg de ritonavir. Os comprimidos são comprimidos revestidos por película de cor amarela em forma de cápsula, biconvexos, gravados com "SVN" numa das faces e lisos na outra.

4 CONTRA-INDICAÇÕES

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg são contraindicados:

- em pacientes com hipersensibilidade conhecida (por exemplo, eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas ou síndrome de Stevens-Johnson) a qualquer um dos componentes deste produto.
- quando coadministrado com medicamentos que são altamente dependentes de CYP3A ou UGT1A1 para depuração e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a eventos graves e/ou com risco de vida. Esses e outros medicamentos contraindicados estão listados na Tabela 1.
- quando coadministrado com medicamentos que induzem fortemente o CYP3A e podem levar a uma menor exposição e perda de eficácia do atazanavir (ver Tabela 1).

Tabela 1: Medicamentos que são contraindicados com comprimidos de Atazanavir e Ritonavir

Classe de drogas	Medicamentos da classe que são contraindicados com atazanavir	Comentário Clínico
Alfa 1-Adrenorreceptor Antagonista	Alfuzosina	Potencial para concentrações aumentadas de alfuzosina, o que pode resultar em hipotensão.
Antianginoso	Ranolazina	Potencial para reações graves e/ou com risco de vida.
Antiarrítmico	Amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina	Potencial para arritmias cardíacas
Anti-gota	Colchicina ^{uma}	Potencial para reações graves e/ou com risco de vida em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática
Antimicobacterianos	Rifampina	A rifampicina diminui substancialmente as concentrações plasmáticas de atazanavir, o que pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.
Antineoplásicos	Irinotecano	O atazanavir inibe o UGT1A1 e pode interferir no metabolismo do irinotecano, resultando em aumento da toxicidade do irinotecano.
Antipsicóticos	Lurasidona	Potencial para reações graves e/ou com risco de vida se administrado com atazanavir e ritonavir.
	Pimozida	Potencial para reações graves e/ou com risco de vida, como arritmias cardíacas.
Benzodiazepínicos	Triazolam, midazolam administrado por via oral	O triazolam e o midazolam administrado por via oral são extensivamente metabolizados pelo CYP3A4. A coadministração de triazolam ou midazolam administrado por via oral com atazanavir pode causar grandes aumentos na concentração desses benzodiazepínicos. Potencial para eventos graves e/ou com risco de vida, como sedação prolongada ou aumentada ou depressão respiratória.
Derivados do Ergot	Diidroergotamina, ergotamina, ergonovina, metilergonovina	Potencial para eventos graves e/ou com risco de vida, como toxicidade aguda do ergot caracterizada por vasoespasmos periférico e isquemia das extremidades e outros tecidos.
Agente de Motilidade GI	Cisaprida	Potencial para reações graves e/ou com risco de vida, como arritmias cardíacas.
Produtos à base de plantas	Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pode levar à perda da resposta virológica e possível resistência ao atazanavir e ritonavir.
HMG-CoA Redutase Inibidores	Lovastatina, sinvastatina	Potencial para reações graves, como miopatia, incluindo rabdomiólise.
Inibidor de PDE5	Sildenafil ^{ab} quando usado para o tratamento de doenças pulmonares hipertensão arterial	APotencial para eventos adversos associados ao sildenafil (que incluem distúrbios visuais, hipotensão, priapismo e síncope).
Inibidores de Protease	Indinavir	Tanto o atazanavir quanto o indinavir estão associados a

		hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada).
Sedativo/hipnóticos	Midazolam oral, triazolam	Sedação prolongada ou aumentada ou depressão respiratória.

uma *Ver Interações Medicamentosas, Tabela 8 (7)* para doses de colchicina em pacientes com função hepática e renal normais.

«*Ver Interações Medicamentosas, Tabela 8 (7)* para coadministração de sildenafil quando administrado para disfunção erétil.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Interações Medicamentosas

Atazanavir

Consulte a Tabela 1 para obter uma lista de medicamentos que são contraindicados para uso com atazanavir devido a eventos adversos potencialmente fatais, interações medicamentosas significativas ou perda de atividade virológica [Consulte *Contraindicações (4)*]. Por favor, consulte a Tabela 8 para interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas [ver *Interações medicamentosas (7.3)*].

5.2 Anormalidades de condução cardíaca/prolongamento do intervalo PR

Atazanavir

Atazanavir demonstrou prolongar o intervalo PR do eletrocardiograma em alguns pacientes. Em voluntários saudáveis e em pacientes, as anormalidades na condução atrioventricular (AV) foram assintomáticas e geralmente limitadas ao bloqueio AV de primeiro grau. Houve relatos de bloqueio AV de segundo grau e outras anormalidades de condução [ver *Reações Adversas (6.4)* e *Superdosagem (10)*]. Em ensaios clínicos que incluíram eletrocardiogramas, foi observado bloqueio AV de primeiro grau assintomático em 5,9% dos pacientes tratados com atazanavir (n=920), 5,2% dos pacientes tratados com lopinavir/ritonavir (n=252), 10,4% dos pacientes tratados com nelfinavir (n=48) e 3,0% dos pacientes tratados com efavirenz (n=329). No Estudo AI424-045, foi observado bloqueio AV de primeiro grau assintomático em 5% (6/118) dos pacientes tratados com atazanavir/ritonavir e 5% (6/116) dos pacientes tratados com lopinavir/ritonavir que tiveram medições de eletrocardiograma no estudo. Devido à experiência clínica limitada em pacientes com doença preexistente do sistema de condução (por exemplo, bloqueio AV acentuado de primeiro grau ou bloqueio AV de segundo ou terceiro grau), o atazanavir deve ser usado com cautela nesses pacientes. [Ver *Farmacologia Clínica (12.2)*].

Ritonavir

O ritonavir prolonga o intervalo PR em alguns pacientes. Casos de bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau foram relatados em pacientes.

Ritonavir deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardíaca estrutural subjacente, anormalidades preexistentes do sistema de condução, doença cardíaca isquêmica, cardiomiopatias, pois esses pacientes podem ter risco aumentado de desenvolver anormalidades de condução cardíaca.

O impacto no intervalo PR da coadministração de ritonavir com outros medicamentos que prolongam o intervalo PR (incluindo bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores beta-adrenérgicos, digoxina e atazanavir) não foi avaliado. Como resultado, a coadministração de ritonavir com esses medicamentos deve ser realizada com cautela, particularmente com os medicamentos metabolizados pelo CYP3A. Recomenda-se monitorização clínica.

5.3 Hepatotxicidade/Reações Hepáticas

Atazanavir

Deve-se ter cautela ao administrar atazanavir a pacientes com insuficiência hepática, pois as concentrações de atazanavir podem estar aumentadas. Pacientes com infecções virais de hepatite B ou C subjacentes ou elevações acentuadas nas transaminases antes do tratamento podem ter risco aumentado de desenvolver mais

elevação das transaminases ou descompensação hepática. Nesses pacientes, o teste laboratorial hepático deve ser realizado antes do início da terapia com atazanavir e durante o tratamento. *Reações Adversas (6.3) e Uso em Populações Específicas (8.8)*.

Ritonavir

Elevações das transaminases hepáticas excedendo 5 vezes o limite superior do normal, hepatite clínica e icterícia ocorreram em pacientes recebendo ritonavir isolado ou em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. Pode haver um risco aumentado de elevações das transaminases em pacientes com hepatite B ou C subjacente. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar ritonavir a pacientes com doenças hepáticas preexistentes, anormalidades das enzimas hepáticas ou hepatite. A monitorização aumentada de AST/ALT deve ser considerada nestes doentes, especialmente durante os primeiros três meses de tratamento com ritonavir [ver *Uso em Populações Específicas (8.8)*].

Houve relatos clínicos de disfunção hepática, incluindo algumas fatalidades. Estes ocorreram geralmente em doentes a tomar vários medicamentos concomitantes e/ou com SIDA avançada.

5.4 Pancreatite

Pancreatite foi observada em pacientes recebendo terapia com ritonavir, incluindo aqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Em alguns casos, foram observadas mortes. Pacientes com doença avançada por HIV podem apresentar risco aumentado de triglicerídeos elevados e pancreatite [ver *Advertências e Precauções (5.7)*]. A pancreatite deve ser considerada se ocorrerem sintomas clínicos (náuseas, vômitos, dor abdominal) ou anormalidades nos valores laboratoriais (como aumento dos valores de lipase sérica ou amilase) sugestivos de pancreatite. Os pacientes que apresentam esses sinais ou sintomas devem ser avaliados e a terapia com ritonavir deve ser descontinuada se for feito o diagnóstico de pancreatite.

5.5 Reações alérgicas/hipersensibilidade/erupção cutânea

Atazanavir

Em ensaios clínicos controlados, ocorreu erupção cutânea (todos os graus, independentemente da causalidade) em aproximadamente 20% dos doentes tratados com atazanavir. O tempo médio de aparecimento do exantema em estudos clínicos foi de 7,3 semanas e a duração média do exantema foi de 1,4 semanas. As erupções eram geralmente erupções cutâneas maculopapulares leves a moderadas. As reações adversas emergentes do tratamento de erupção cutânea moderada ou grave (ocorrendo a uma taxa maior ou igual a 2%) são apresentadas para os estudos clínicos individuais [ver *Reações Adversas (6.1)*]. A administração de atazanavir foi frequentemente continuada sem interrupção em pacientes que desenvolveram erupção cutânea. A taxa de descontinuação para erupção cutânea em ensaios clínicos foi inferior a 1%. O atazanavir deve ser descontinuado se ocorrer erupção cutânea grave. Casos de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e erupções cutâneas tóxicas, incluindo erupção cutânea medicamentosa, eosinofilia e síndrome de sintomas sistêmicos (DRESS), foram relatados em pacientes recebendo atazanavir [Consulte *Contra-indicações (4)*].

Ritonavir

Reações alérgicas incluindo urticária, erupções cutâneas leves, broncoespasmo e angioedema foram relatadas com ritonavir. Casos de anafilaxia, necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome de Stevens-Johnson também foram relatados. Interrompa o tratamento se ocorrerem reações graves.

5.6 Hiperbilirrubinemia

A maioria dos pacientes em uso de atazanavir apresenta elevações assintomáticas na bilirrubina indireta (não conjugada) relacionada à inibição da UDP-glucuronosil transferase (UGT). Esta hiperbilirrubinemia é reversível com a descontinuação do atazanavir. As elevações das transaminases hepáticas que ocorrem com hiperbilirrubinemia devem ser avaliadas para etiologias alternativas. Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo para doentes com elevações persistentes da bilirrubina total superiores a 5 vezes o LSN. A terapia antirretroviral alternativa ao atazanavir pode ser considerada se icterícia ou icterícia escleral associada a elevações de bilirrubina apresentarem preocupações estéticas para os pacientes. A redução da dose de atazanavir não é recomendada, pois a longo prazo

eficácia de doses reduzidas não foi estabelecida [Consulte *Reações Adversas (6.1, 6.2)*].

5.7 Distúrbios de Lipídios

O tratamento com terapia com ritonavir isoladamente ou em combinação com saquinavir resultou em aumentos substanciais na concentração de colesterol total e triglicéridos. *Reações Adversas (6.1)*. Testes de triglicérides e colesterol devem ser realizados antes de iniciar a terapia com ritonavir e em intervalos periódicos durante a terapia. Os distúrbios lipídicos devem ser tratados conforme clinicamente apropriado, levando em consideração quaisquer potenciais interações medicamentosas com ritonavir e inibidores da HMG CoA redutase [ver *Contra-indicações (4)* e *Interações Medicamentosas (7)*].

5.8 Nefrolitíase e Colelitíase

Casos de nefrolitíase foram relatados em pacientes infectados pelo HIV recebendo terapia com atazanavir. Alguns pacientes necessitaram de hospitalização para tratamento adicional e alguns tiveram complicações. Como esses eventos foram relatados voluntariamente durante a prática clínica, não é possível fazer estimativas de frequência. Se ocorrerem sinais ou sintomas de nefrolitíase e/ou colelitíase, a interrupção temporária ou descontinuação da terapia pode ser considerada [Consulte *Reações Adversas (6.4)*].

5.9 Risco de Reações Adversas Graves Devido a Interações Medicamentosas

O início de atazanavir com ritonavir, um inibidor do CYP3A, em pacientes que recebem medicamentos metabolizados pelo CYP3A ou o início de medicamentos metabolizados pelo CYP3A em pacientes que já recebem atazanavir com ritonavir, pode aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados pelo CYP3A. O início de medicamentos que inibem ou induzem o CYP3A pode aumentar ou diminuir as concentrações de atazanavir com ritonavir, respectivamente. Essas interações podem levar a:

- reações adversas clinicamente significativas, potencialmente levando a eventos graves, fatais ou com risco de vida devido a maiores exposições de medicamentos concomitantes.
- reações adversas clinicamente significativas de maiores exposições de atazanavir com ritonavir.
- perda do efeito terapêutico do atazanavir com ritonavir e possível desenvolvimento de resistência.

Consulte a Tabela 8 para obter as etapas para prevenir ou gerenciar essas interações medicamentosas significativas possíveis e conhecidas, incluindo recomendações de dosagem [veja *Interações Medicamentosas (7.3)*]. Considerar o potencial de interações medicamentosas antes e durante a terapia com atazanavir/ritonavir; revisar medicamentos concomitantes durante a terapia com atazanavir/ritonavir; e monitorar as reações adversas associadas aos medicamentos concomitantes [veja *Contra-indicações (4)* e *Interações Medicamentosas (7)*].

5.10 Diabetes Mellitus/Hiperglicemia

Diabetes mellitus de início recente, exacerbação de diabetes mellitus preexistente e hiperglicemia foram relatados em pacientes infectados pelo HIV recebendo terapia com inibidores da protease, incluindo atazanavir e ritonavir. Alguns pacientes necessitaram de início ou ajustes de dose de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais para o tratamento desses eventos. Em alguns casos, ocorreu cetoacidose diabética. Naqueles pacientes que descontinuaram a terapia com inibidores de protease, a hiperglicemia persistiu em alguns casos. Como esses eventos foram relatados voluntariamente durante a prática clínica, não foi possível fazer estimativas de frequência e não foi estabelecida uma relação causal entre a terapia com inibidor de protease e esses eventos. Considere o monitoramento de hiperglicemia, diabetes mellitus de início recente ou exacerbação de diabetes mellitus [Consulte *Reações Adversas (6.4)*].

5.11 Síndrome de Reconstituição Imune

A síndrome de reconstituição imune foi relatada em pacientes infectados pelo HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo atazanavir e ritonavir. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os pacientes cujo sistema imunológico responde

resposta a infecções oportunistas indolentes ou residuais (como *Mycobacterium avium* infecção, citomegalovírus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia ou tuberculose), o que pode exigir avaliação e tratamento adicionais.

Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) também foram relatados no cenário de reconstituição imune, no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

5.12 Redistribuição de Gordura

Redistribuição/acúmulo de gordura corporal, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorsocervical (corcova de búfalo), atrofia periférica, atrofia facial, aumento da mama e “aparência cushingoide” foram observados em pacientes recebendo terapia antirretroviral. O mecanismo e as consequências a longo prazo desses eventos são atualmente desconhecidos. Uma relação causal não foi estabelecida.

5.13 Hemofilia

Houve relatos de sangramento aumentado, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em pacientes com hemofilia tipo A e B tratados com inibidores da protease, incluindo atazanavir e ritonavir. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi continuado ou reintroduzido. Não foi estabelecida uma relação causal entre a terapia com inibidores de protease e esses eventos.

5.14 Resistência/Resistência cruzada

Vários graus de resistência cruzada entre os inibidores de protease, incluindo atazanavir e ritonavir, foram observados. A resistência ao atazanavir pode não impedir o uso subsequente de outros inibidores da protease [ver *Farmacologia Clínica* (12.4)].

5.15 Testes de Laboratório

Ritonavir demonstrou aumentar os triglicerídeos, colesterol, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, CPK e ácido úrico. Testes laboratoriais apropriados devem ser realizados antes de iniciar a terapia com ritonavir e em intervalos periódicos ou se ocorrerem quaisquer sinais ou sintomas clínicos durante a terapia.

6 REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são discutidas em mais detalhes em outras seções da bula.

- Interações medicamentosas [Ver *Advertências e Precauções* (5.1)]
- Anormalidades de condução cardíaca/prolongamento do intervalo PR [Consulte *Advertências e Precauções* (5.2)]
- Reações alérgicas/Hipersensibilidade/Erupção cutânea [Ver *Advertências e Precauções* (5.5)]
- Hepatotxicidade/Reações Hepáticas [Consulte *Advertências e Precauções* (5.3)]
- Hiperbilirrubinemia [Ver *Advertências e Precauções* (5.6)]
- Nefrolitíase e colelitíase [Ver *Advertências e Precauções* (5.8)]
- Pancreatite [Ver *Advertências e Precauções* (5.4)]

Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

6.1 Experiência de Ensaios Clínicos em Adultos

Reações adversas em pacientes adultos virgens de tratamento

O perfil de segurança do atazanavir em adultos virgens de tratamento é baseado em 1.625 pacientes infectados pelo HIV-1 em ensaios clínicos. 536 pacientes receberam atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg.

As reações adversas mais comuns são náuseas, icterícia/icterícia esclerótica e erupção cutânea.

As reações adversas clínicas selecionadas de intensidade moderada ou grave relatadas em mais ou igual a 2% dos pacientes virgens de tratamento recebendo terapia combinada, incluindo Atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg, são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Reações Adversas Emergentes de Tratamento Selecionadas^{uma} de intensidade moderada ou grave relatada em maior ou igual a 2% dos pacientes adultos virgens de tratamento,^b Estudo AI424-138

	96 semanas ^c	96 semanas ^c
	Atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg (uma vez ao dia) e tenofovir com emtricitabina^d	lopinavir 400 mg com ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) e tenofovir com emtricitabina^d
	(n=441)	(n=437)
Sistema digestivo		
Náusea	4%	8%
Icterícia/icterícia escleral	5%	*
Diarréia	2%	12%
Pele e Anexos		
Irritação na pele	3%	2%

* Nenhum relatado neste braço de tratamento.

^{uma}Inclui eventos de relação possível, provável, certa ou desconhecida com o regime de tratamento.

^bCom base no regime contendo atazanavir.

^cTempo mediano em terapia.

^dComo combinação de dose fixa: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina uma vez ao dia.

Reações Adversas em Pacientes Adultos Experimentados em Tratamento

O perfil de segurança do atazanavir em adultos com experiência em tratamento é baseado em 119 pacientes infectados pelo HIV-1 em ensaios clínicos.

As reações adversas mais comuns são icterícia/icterícia escleral e mialgia.

As reações adversas clínicas selecionadas de intensidade moderada ou grave relatadas em mais ou igual a 2% dos pacientes em tratamento que receberam Atazanavir/ritonavir são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Reações Adversas Emergentes de Tratamento Selecionadas^{uma} de Intensidade Moderada ou Grave Relatado em mais ou igual a 2% dos pacientes com experiência em tratamento adulto,^b Estudo AI424-045

	48 semanas ^c atazanavir/ritonavir 300/100 mg uma vez ao dia + tenofovir + NRTI	48 semanas ^c lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia^d+ tenofovir + NRTI
	(n=119)	(n=118)

Corpo como um todo		
Febre	2%	*
Sistema digestivo		
Icterícia/icterícia escleral	9%	*
Diarréia	3%	11%
Náusea	3%	2%
Sistema nervoso		
Depressão	2%	<1%
Sistema musculo-esquelético		
Mialgia	4%	*

* Nenhum relatado neste braço de tratamento.

uma Inclui eventos de relação possível, provável, certa ou desconhecida com o regime de tratamento.

bCom base no regime contendo atazanavir.

cTempo mediano em terapia.

Anormalidades laboratoriais em pacientes virgens de tratamento

As porcentagens de pacientes adultos virgens de tratamento tratados com terapia combinada incluindo atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg com anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Anormalidades laboratoriais de grau 3 a 4 relatadas em maior ou igual a 2% do adulto

Pacientes virgens de tratamento,^{uma}Estudo AI424-138

Variável	Limite ^c	96 semanas ^b atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg (uma vez diariamente) e tenofovir com emtricitabina ^d (n=441)	96 semanas ^b lopinavir 400mg com ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) e tenofovir com emtricitabina ^d (n=437)
Química	<u>Alto</u>		
SGOT/AST	≥5,1 x LSN	3%	1%
SGPT/ALT	≥5,1 x LSN	3%	2%
Bilirrubina Total	≥2,6 x LSN	44%	<1%
Lipase	≥2,1 x LSN	2%	2%
Creatina Quinase	≥5,1 x LSN	8%	7%
Colesterol total	≥240 mg/dL	11%	25%
Hematologia	<u>Baixo</u>		
Neutrófilos	<750 células/mm ³	5%	2%

umaCom base no regime contendo atazanavir.

bTempo mediano em terapia.

cLSN = limite superior da normalidade.

dComo combinação de dose fixa: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina uma vez ao dia.

Anormalidades laboratoriais em pacientes com experiência em tratamento

As porcentagens de pacientes adultos com experiência em tratamento tratados com terapia combinada incluindo atazanavir/ritonavir com anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Anormalidades laboratoriais de grau 3 a 4 relatadas em mais ou igual a 2% dos pacientes adultos com experiência em tratamento, estudo AI424-045^{uma}

Variável	Limite ^c	48 semanas ^b atazanavir/ritonavir 300/100 mg uma vez ao dia + tenofovir + ITRN	48 semanas ^b lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes diário ^d + tenofovir + NRTI
		(n=119)	(n=118)
Química	<u>Alto</u>		
SGOT/AST	≥5,1 x LSN	3%	3%
SGPT/ALT	≥5,1 x LSN	4%	3%
Bilirrubina Total	≥2,6 x LSN	49%	<1%
Lipase	≥2,1 x LSN	5%	6%
Creatina Quinase	≥5,1 x LSN	8%	8%
Colesterol total	≥240 mg/dL	25%	26%
Triglicerídeos	≥751 mg/dL	8%	12%
Glicose	≥251 mg/dL	5%	<1%
Hematologia	<u>Baixo</u>		
Plaquetas	<50.000 células/mm ³	2%	3%
Neutrófilos	<750 células/mm ³	7%	8%

^{uma}Com base em regime(s) contendo atazanavir.

^bTempo mediano em terapia.

^cLSN = limite superior da normalidade.

Lipídios, mudança da linha de base em pacientes virgens de tratamento

Para o Estudo AI424-138 e o Estudo AI424-034, as alterações da linha de base no colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total e triglicerídeos são mostradas na Tabela 6.

Tabela 6: Valores lipídicos, alteração média da linha de base, estudo AI424-138

	Atazanavir/ritonavir ^{a, b}					lopinavir/ritonavir ^{b, c}				
	Basileia ne	Semana 48		Semana 96		Basileia ne	Semana 48		Semana 96	
	mg/d eu	mg/d eu	Chan ge _d	mg/d eu	Chan ge _d	mg/d eu	mg/d eu	Chan ge _d	mg/d eu	Chan ge _d
	(n=42 8 _e)	(n=37 2 _e)	(n=37 2 _e)	(n=34 2 _e)	(n=34 2 _e)	(n=42 4 _e)	(n=33 5 _e)	(n=33 5 _e)	(n=29 1 _e)	(n=29 1 _e)
LDL- Colesterol ^f	92	105	+ 14%	105	+ 14%	93	111	+ 19%	110	+ 17%
HDL- Colesterol ^f	37	46	+ 29%	44	+ 21%	36	48	+ 37%	46	+ 29%
Total Colesterol ^f	149	169	+ 13%	169	+ 13%	150	187	+ 25%	186	+ 25%
Triglicérideos ^f	126	145	+ 15%	140	+ 13%	129	194	+ 52%	184	+ 50%

^{um} Atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com a combinação de dose fixa: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina uma vez ao dia.

^b Os valores obtidos após o início dos agentes redutores de lipídios séricos não foram incluídos nessas análises. Na linha de base, os agentes redutores de lipídios séricos foram usados em 1% no braço de tratamento com lopinavir/ritonavir e 1% no braço de atazanavir/ritonavir. Até a Semana 48, agentes redutores de lipídios séricos foram usados em 8% no braço de tratamento com lopinavir/ritonavir e 2% no braço de atazanavir/ritonavir. Até a Semana 96, agentes redutores de lipídios séricos foram usados em 10% no braço de tratamento com lopinavir/ritonavir e 3% no braço de atazanavir/ritonavir.

^c Lopinavir 400 mg com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia com a combinação de dose fixa 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina uma vez ao dia.

^d A alteração da linha de base é a média das alterações dentro do paciente desde a linha de base para pacientes com valores da linha de base e da Semana 48 ou da Semana 96 e não é uma simples diferença dos valores médios da linha de base e da Semana 48 ou da Semana 96, respectivamente.

^e Número de pacientes com LDL-colesterol medido.

^f Jejum.

Lipídios, mudança da linha de base em pacientes com experiência em tratamento

Para o Estudo AI424-045, as alterações da linha de base no colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total e os triglicérideos são mostrados na Tabela 7. A magnitude observada da dislipidemia foi menor com atazanavir/ritonavir do que com lopinavir/ritonavir. No entanto, o impacto clínico de tais achados não foi demonstrado.

Tabela 7: Valores lipídicos, alteração média da linha de base, estudo AI424-045						
	Atazanavir/ritonavir^{a, b}			lopinavir/ritonavir^{b, c}		
	Linha de base mg/dL (n=111^e)	Semana 48 mg/dL (n=75^e)	Semana 48 Mudança^d (n=74^e)	Linha de base mg/dL (n=108^e)	Semana 48 mg/dL (n=76^e)	Semana 48 Mudança^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%
Triglicerídeos ^f	215	161	- 4%	196	224	+ 30%

^a Atazanavir 300 mg uma vez ao dia + ritonavir + tenofovir + 1 ITRN.

^b Os valores obtidos após o início dos agentes redutores de lipídios séricos não foram incluídos nessas análises. Na linha de base, os agentes redutores de lipídios séricos foram usados em 4% no braço de tratamento com lopinavir/ritonavir e 4% no braço de atazanavir/ritonavir. Até a Semana 48, agentes redutores de lipídios séricos foram usados em 19% no braço de tratamento com lopinavir/ritonavir e 8% no braço de atazanavir/ritonavir.

^c Lopinavir/ritonavir (400/100 mg) BID + tenofovir + 1 ITRN.

^d A alteração da linha de base é a média das alterações intra-paciente desde a linha de base para pacientes com valores de linha de base e da Semana 48 e não é uma simples diferença dos valores da linha de base e da semana 48.

^e Número de pacientes com LDL-colesterol medido.

^f Jejum.

6.2 Experiência de Ensaios Clínicos em Pacientes Pediátricos

A segurança e tolerabilidade das cápsulas de atazanavir com e sem ritonavir foram estabelecidas em pacientes pediátricos com pelo menos 6 anos de idade a partir do ensaio clínico multicêntrico aberto. O uso de atazanavir em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade está sob investigação.

O perfil de segurança de atazanavir em pacientes pediátricos (6 a menos de 18 anos de idade) foi geralmente semelhante ao observado em estudos clínicos de atazanavir em adultos. Os eventos adversos de Grau 2 a 4 mais comuns (maior ou igual a 5%, independentemente da causalidade) relatados em pacientes pediátricos foram tosse (21%), febre (18%), icterícia/icterícia escleral (15%), erupção cutânea (14%), vômitos (12%), diarreia (9%), dor de cabeça (8%), edema periférico (7%), dor nas extremidades (6%), congestão nasal (6%), dor orofaríngea (6%), sibilos (6%) e rinorréia (6%). Bloqueio atrioventricular de segundo grau assintomático foi relatado em menos de 2% dos pacientes. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns que ocorreram em pacientes pediátricos foram elevação da bilirrubina total (maior ou igual a 3,2 mg/dL, 58%), neutropenia (9%) e hipoglicemia (4%).

Ritonavir, um componente de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, foi estudado em 265 pacientes pediátricos com mais de 1 mês a 21 anos de idade. O perfil de eventos adversos observado durante os ensaios clínicos pediátricos foi semelhante ao de pacientes adultos.

Vômitos, diarreia e erupção cutânea/alergia foram os únicos eventos adversos clínicos relacionados ao medicamento de intensidade moderada a grave observados em mais ou igual a 2% dos pacientes pediátricos inscritos em ensaios clínicos com ritonavir.

Anormalidades laboratoriais

As seguintes anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 ocorreram em mais de 3% dos pacientes pediátricos que receberam tratamento com ritonavir isoladamente ou em combinação com inibidores da transcriptase reversa: neutropenia (9%), hiperamilasemia (7%), trombocitopenia (5%), anemia (4%) e AST elevada

(3%).

6.3 Pacientes Co-infectados com o Vírus da Hepatite B e/ou da Hepatite C

Testes de função hepática devem ser monitorados em pacientes com histórico de hepatite B ou C.

No estudo AI424-138, 60 pacientes tratados com atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg uma vez ao dia e 51 pacientes tratados com lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes ao dia, cada um com dose fixa de tenofovir emtricitabina, foram soropositivos para hepatite B e/ou C na entrada do estudo. Níveis de ALT superiores a 5 vezes o LSN desenvolveram-se em 10% (6/60) dos doentes tratados com atazanavir/ritonavir e 8% (4/50) dos doentes tratados com lopinavir/ritonavir. Níveis de AST superiores a 5 vezes o LSN se desenvolveram em 10% (6/60) dos pacientes tratados com atazanavir/ritonavir e em nenhum (0/50) dos pacientes tratados com lopinavir/ritonavir.

No estudo AI424-045, 20 pacientes tratados com atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg uma vez ao dia e 18 pacientes tratados com lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes ao dia foram soropositivos para hepatite B e/ou C no início do estudo. Níveis de ALT superiores a 5 vezes o LSN desenvolveram-se em 25% (5/20) dos doentes tratados com atazanavir/ritonavir e 6% (1/18) dos doentes tratados com lopinavir/ritonavir. Níveis de AST superiores a 5 vezes o LSN desenvolvido em 10% (2/20) dos pacientes tratados com atazanavir/ritonavir e 6% (1/18) dos pacientes tratados com lopinavir/ritonavir.

6.4 Experiência Clínica

Atazanavir, um componente de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos

Os seguintes eventos foram identificados durante o uso pós-comercialização de atazanavir. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

*Corpo como um todo:*edema

*Sistema cardiovascular:*bloqueio AV de segundo grau, bloqueio AV de terceiro grau, bloqueio de ramo esquerdo, prolongamento do intervalo QTc [ver *Advertências e Precauções (5.2)*].

*Sistema gastrointestinal:*pancreatite

*Sistema Hepático:*anormalidades da função hepática

*Distúrbios hepatobiliares:*colelitíase, colecistite, colestase.

*Distúrbios do sistema metabólico e da nutrição:*diabetes mellitus, hiperglicemia [ver *Advertências e Precauções (5.10)*]

*Sistema musculoesquelético:*artralgia

*Sistema Renal:*nefrolitíase [ver *Advertências e Precauções (5.8)*], nefrite intersticial

*Pele e anexos:*alopecia, exantema maculopapular [ver *Contra-indicações (4)* e *Advertências e Precauções (5.5)*], prurido, angioedema

Ritonavir, um componente de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos

Os seguintes eventos adversos (não mencionados anteriormente na bula) foram relatados durante o uso pós-comercialização de ritonavir. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao ritonavir.

Corpo como um todo

Foi relatada desidratação, geralmente associada a sintomas gastrointestinais e, às vezes, resultando em hipotensão ou insuficiência renal. Síncope, hipotensão ortostática e insuficiência renal também foram relatadas sem desidratação conhecida.

A coadministração de ritonavir com ergotamina ou diidroergotamina tem sido associada à toxicidade aguda do ergot caracterizada por vasoespasmo e isquemia das extremidades e outros tecidos, incluindo o sistema nervoso central.

Sistema cardiovascular

Bloqueio AV de primeiro grau, bloqueio AV de segundo grau, bloqueio AV de terceiro grau, bloqueio de ramo direito foram relatados. *veja Advertências e Precauções (5.2)*.

Eventos cardíacos e neurológicos foram relatados quando ritonavir foi coadministrado com disopiramida, mexiletina, nefazodona, fluoxetina e betabloqueadores. A possibilidade de interação medicamentosa não pode ser excluída.

Sistema endócrino

Síndrome de Cushing e supressão adrenal foram relatados quando ritonavir foi coadministrado com propionato de fluticasona ou budesonida.

Sistema nervoso

Houve relatos pós-comercialização de convulsões. Veja também Sistema Cardiovascular.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Necrólise epidérmica tóxica (NET) foi relatada.

7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Veja também *Contra-indicações (4)* e *Farmacologia Clínica (12.3)*.

7.1 Potencial para afetar outros medicamentos

Atazanavir

O atazanavir é um inibidor de CYP3A e UGT1A1. A coadministração de atazanavir e medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A ou UGT1A1 pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas do outro medicamento que pode aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e adversos.

Quando atazanavir com ritonavir é coadministrado com substratos do CYP2C8, não são esperadas interações clinicamente significativas. [Ver *Farmacologia Clínica, Tabela 12 (12.3)*.]

A magnitude das interações medicamentosas mediadas pelo CYP3A no medicamento coadministrado pode mudar quando o atazanavir é coadministrado com ritonavir. Consulte as informações completas de prescrição do ritonavir para

informações sobre interações medicamentosas com ritonavir.

Ritonavir

Verificou-se que o ritonavir é um inibidor do citocromo P450 3A (CYP3A) e pode aumentar as concentrações plasmáticas de agentes que são metabolizados principalmente pelo CYP3A. Os agentes que são extensivamente metabolizados pelo CYP3A e têm alto metabolismo de primeira passagem parecem ser os mais suscetíveis a grandes aumentos na AUC (superior a 3 vezes) quando coadministrados com ritonavir. Assim, a coadministração de ritonavir com medicamentos altamente dependentes do CYP3A para depuração e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a eventos graves e/ou com risco de vida é contraindicada. A coadministração com outros substratos do CYP3A pode exigir um ajuste de dose ou monitoramento adicional.

O ritonavir também inibe o CYP2D6 em menor grau. A coadministração de substratos de CYP2D6 com ritonavir pode resultar em aumentos (até 2 vezes) na AUC do outro agente, possivelmente exigindo uma redução proporcional da dose. O ritonavir também parece induzir CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6, bem como outras enzimas, incluindo glucuronosil transferase.

7.2 Potencial para outros medicamentos afetarem o atazanavir

O atazanavir é um substrato do CYP3A4; portanto, os medicamentos que induzem o CYP3A4 podem diminuir as concentrações plasmáticas de atazanavir e reduzir o efeito terapêutico do atazanavir.

A solubilidade do atazanavir diminui à medida que o pH aumenta. Concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir são esperadas se inibidores da bomba de prótons, antiácidos, medicamentos tamponados ou H₂ antagonistas dos receptores são administrados com atazanavir.

7.3 Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas

A Tabela 8 fornece recomendações clínicas e de dosagem em adultos como resultado de interações medicamentosas com um ou ambos os componentes de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos. Essas recomendações são baseadas em estudos de interação medicamentosa ou interações previstas devido à magnitude esperada da interação e potencial para eventos graves ou perda de eficácia.

Tabela 8: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas: a alteração na dose ou regime pode ser recomendada com base em estudos de interação medicamentosa ou interações previstas (as informações na tabela se aplicam ao atazanavir com ou sem ritonavir, salvo indicação em contrário)

<i>Classe de Medicamentos Concomitantes:</i> Medicamentos Específicos	Efeito sobre Concentração de Atazanavir ou Droga Concomitante	Comentário Clínico
Agentes antivirais do HIV		
<i>Nucleosídeo Reverso</i> <i>Inibidores da transcriptase</i> <i>(NRTIs):</i> formulações tamponadas com didanosina cápsulas com revestimento entérico (EC)	↓ atazanavir ↓ didanosina	A coadministração de atazanavir com comprimidos tamponados com didanosina resultou em uma diminuição acentuada na exposição ao atazanavir. Recomenda-se que o atazanavir seja administrado (com alimentos) 2 h antes ou 1 h após as formulações tamponadas com didanosina. Administração simultânea de didanosina EC e atazanavir com alimentos

		resulta numa diminuição da exposição à didanosina. Assim, atazanavir e didanosina EC devem ser administrados em momentos diferentes.
<i>Reverso de Nucleotídeos</i> <i>Inibidores da transcriptase:</i> fumarato de tenofovir desoproxila	↓ atazanavir ↑ tenofovir	O tenofovir pode diminuir a AUC e C _{min} de atazanavir. Quando coadministrado com tenofovir em adultos, recomenda-se que 300 mg de atazanavir sejam administrados com 100 mg de ritonavir e 300 mg de tenofovir (todos em dose única diária com alimentos). O atazanavir aumenta as concentrações de tenofovir. O mecanismo dessa interação é desconhecido. Concentrações mais altas de tenofovir podem potencializar eventos adversos associados ao tenofovir, incluindo distúrbios renais. Pacientes recebendo atazanavir e tenofovir devem ser monitorados quanto a eventos adversos associados ao tenofovir. Para mulheres grávidas tomando atazanavir com ritonavir e tenofovir, ver <i>Dosagem e Administração (2.2)</i> .
<i>Reverso não-nucleosídeo</i> <i>Inibidores da transcriptase</i> (<i>NNRTIs</i>);efavirenz	↓ atazanavir	O efavirenz diminui a exposição ao atazanavir. Não coadministre atazanavir com efavirenz devido à diminuição da exposição ao atazanavir.
<i>Reverso não-nucleosídeo</i> <i>Inibidores da transcriptase:</i> nevirapina	↓ atazanavir ↑ nevirapina	Não coadministre atazanavir com nevirapina porque: <ul style="list-style-type: none"> • A nevirapina diminui substancialmente a exposição ao atazanavir. • Risco potencial de toxicidade associada à nevirapina devido a exposições aumentadas à nevirapina.
<i>Inibidores de Protease</i> :saquinavir (cápsulas de gelatina mole)	↑ saquinavir	Não foram estabelecidas recomendações de dosagem apropriadas para esta combinação, com ou sem ritonavir, em relação à eficácia e segurança. Em um estudo clínico, saquinavir 1200 mg coadministrado com atazanavir 400 mg e tenofovir 300 mg (todos administrados uma vez ao dia) mais inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos não forneceram eficácia adequada [ver <i>Estudos Clínicos (14.2)</i>].
<i>Inibidores de Protease</i> :ritonavir	↑ atazanavir	Se o atazanavir for coadministrado com ritonavir, recomenda-se que 300 mg de atazanavir uma vez ao dia sejam administrados com ritonavir

		100 mg uma vez ao dia com alimentos. Consulte as informações completas de prescrição de ritonavir para obter informações sobre interações medicamentosas com ritonavir.
<i>Inibidores de Protease: outros</i>	↑ outro inibidor de protease	Atazanavir/ritonavir: Embora não tenha sido estudada, espera-se que a coadministração de atazanavir/ritonavir e outros inibidores da protease aumente a exposição ao outro inibidor da protease. Essa coadministração não é recomendado.
Agentes Antivirais do VHC		
<i>Inibidores de Protease: boceprevir</i>	↓ atazanavir ↓ ritonavir	A administração concomitante de boceprevir e atazanavir/ritonavir resultou na redução da exposição no estado de equilíbrio ao atazanavir e ritonavir. Coadministração de atazanavir/ritonavir e boceprevir não são recomendados.
<i>Inibidores de Protease: telaprevir</i>	↓ telaprevir ↑ atazanavir	A administração concomitante de telaprevir e atazanavir/ritonavir resultou na redução da exposição ao telaprevir no estado de equilíbrio, enquanto a exposição ao atazanavir no estado de equilíbrio foi aumentada.
Outros agentes		
<i>Antiácidos e tamponados medicamentos</i>	↓ atazanavir	Concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir são esperadas se antiácidos, incluindo medicamentos tamponados, forem administrados com atazanavir. O atazanavir deve ser administrado 2 horas antes ou 1 hora após esses medicamentos.
<i>Antiarrítmicos: amiodarona, bepridil, lidocaína (sistêmica), quinidina</i>	↑ amiodarona, bepridil, lidocaína (sistêmica), quinidina	A coadministração com atazanavir tem o potencial de produzir eventos adversos graves e/ou com risco de vida e não foi estudada. Recomenda-se cautela e o monitoramento da concentração terapêutica desses medicamentos é recomendado se eles forem usados concomitantemente com atazanavir.
<i>Anticoagulantes: varfarina</i>	↑ varfarina	A coadministração com atazanavir tem o potencial de produzir hemorragias graves e/ou com risco de vida e não foi estudada. Recomenda-se que o INR (International Normalized Ratio) seja monitorado.
<i>Antidepressivos: tricíclico</i>	↑ tricíclico	A coadministração com atazanavir tem a

antidepressivos	antidepressivos	potencial para produzir eventos adversos graves e/ou com risco de vida e não foi estudado. O monitoramento da concentração desses medicamentos é recomendado se eles forem usados concomitantemente com atazanavir.
trazodona	↑ trazodona	O uso concomitante de trazodona e atazanavir com ou sem ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de trazodona. Eventos adversos de náusea, tontura, hipotensão e síncope foram observados após a coadministração de trazodona e ritonavir. Se a trazodona for usada com um inibidor do CYP3A4, como o atazanavir, a combinação deve ser usada com cautela e uma dose menor de trazodona deve ser considerada.
<i>Antiepilépticos:</i> carbamazepina	↓atazanavir ↑carbamazepina	Ritonavir pode aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina. Se os pacientes que iniciam o tratamento com atazanavir/ritonavir tiverem sido titulados para uma dose estável de carbamazepina, pode ser necessária uma redução da dose de carbamazepina.
fenitoína, fenobarbital	↓atazanavir ↓fenitoína ↓fenobarbital	Ritonavir pode diminuir os níveis plasmáticos de fenitoína e fenobarbital. Quando atazanavir com ritonavir é coadministrado com fenitoína ou fenobarbital, pode ser necessário um ajuste de dose de fenitoína ou fenobarbital.
lamotrigina	↓lamotrigina	A coadministração de lamotrigina e atazanavir com ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lamotrigina. O ajuste da dose de lamotrigina pode ser necessário quando coadministrado com atazanavir e ritonavir.
<i>Antifúngicos:</i> cetozonazol, itraconazol	atazanavir/ritonavir: ↑ cetozonazol ↑ itraconazol	A coadministração de cetozonazol só foi estudada com atazanavir sem ritonavir (aumento insignificante na AUC e C do atazanavir ^{máximo}). Devido ao efeito do ritonavir no cetozonazol, doses elevadas de cetozonazol e itraconazol (> 200 mg/dia) devem ser usadas com cautela com atazanavir/ritonavir.
<i>Antifúngicos:</i> voriconazol	Atazanavir/ritonavir	Voriconazol não deve ser administrado a

	<p>em indivíduos com um CYP2C19 funcional alelo: ↓ voriconazol ↓ atazanavir</p> <p>Atazanavir/ritonavir em indivíduos sem um CYP2C19 funcional alelo: ↑ voriconazol ↓ atazanavir</p>	<p>pacientes recebendo atazanavir/ritonavir, a menos que uma avaliação do benefício/risco para o paciente justifique o uso de voriconazol. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a eventos adversos associados ao voriconazol e perda da eficácia do voriconazol ou do atazanavir durante a coadministração de voriconazol e atazanavir/ritonavir.</p>
Antigo: colchicina	↑ colchicina	<p>O atazanavir não deve ser coadministrado com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática.</p> <p>Dosagem recomendada de colchicina quando administrada com atazanavir:</p> <p>Tratamento de crises de gota: 0,6 mg (1 comprimido) para 1 dose, seguido de 0,3 mg (meio comprimido) 1 hora depois. Não repetir antes de 3 dias.</p> <p>Profilaxia de crises de gota: Se o regime original era de 0,6 mg <i>duas vezes</i> por dia, o regime deve ser ajustado para 0,3 mg <i>uma vez por dia</i>.</p> <p>Se o regime original era de 0,6 mg <i>uma vez</i> por dia, o regime deve ser ajustado para 0,3 mg <i>uma vez a cada dois dias</i>.</p> <p>Tratamento da febre familiar do Mediterrâneo (FMF): Dose diária máxima de 0,6 mg (pode ser administrada como 0,3 mg duas vezes ao dia).</p>
Antimicobacterianos: rifabutina	↑ rifabutina	<p>Recomenda-se uma redução da dose de rifabutina de até 75% (por exemplo, 150 mg em dias alternados ou 3 vezes por semana). Aumentou o monitoramento de reações adversas associadas à rifabutina, incluindo neutropenia, é garantido.</p>
bedaquilina	↑ bedaquilina	<p>A bedaquilina só deve ser usada com ritonavir se o benefício da coadministração</p>

		supera o risco.
<i>Antipsicóticos:</i> quetiapina e lurasidona	<p>↑ quetiapina</p> <p>↑ lurasidona</p>	<p>Iniciação de atazanavir com ritonavir em doentes a tomar quetiapina:</p> <p>Considerar terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos nas exposições à quetiapina. Se a coadministração for necessária, reduza a dose de quetiapina para 1/6 da dose atual e monitore as reações adversas associadas à quetiapina. Consulte o informações de prescrição de quetiapina para recomendações sobre monitoramento de reações adversas.</p> <p>Iniciação de quetiapina em pacientes tomando atazanavir com ritonavir:</p> <p>Consulte as informações de prescrição da quetiapina para dosagem inicial e titulação da quetiapina.</p> <p>O uso de lurasidona é contraindicado.</p>
<i>Benzodiazepínicos:</i> midazolam administrado por via parenteral	↑ midazolam	<p>O uso concomitante de midazolam parenteral com atazanavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de midazolam.</p> <p>A coadministração deve ser feita em um ambiente que assegure monitoramento clínico próximo e tratamento médico apropriado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. A redução da dose de midazolam deve ser considerada, especialmente se mais de uma dose única de midazolam for administrada. A coadministração de midazolam oral com atazanavir é CONTRA-INDICADA.</p>
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio:</i> diltiazem	↑ diltiazem e desacetil-diltiazem	<p>O cuidado é garantido. Deve ser considerada uma redução da dose de diltiazem em 50%. Recomenda-se a monitorização de ECG. A coadministração de atazanavir/ritonavir com diltiazem não foi estudada.</p>
felodipina, nifedipina, nicardipina e verapamil	↑ canal de cálcio bloqueador	<p>O cuidado é garantido. A titulação da dose do bloqueador dos canais de cálcio deve ser considerada. O monitoramento de ECG é recomendado.</p>
<i>Antagonistas do receptor de endotelina:</i> bosentana	<p>↓ atazanavir</p> <p>↑ bosentana</p>	<p>Coadministração de bosentana em pacientes em uso de atazanavir/ritonavir:</p> <p>Para pacientes que receberam</p>

		<p>atazanavir/ritonavir por pelo menos 10 dias, iniciar bosentana 62,5 mg uma vez ao dia ou em dias alternados com base na tolerabilidade individual.</p> <p>Coadministração de atazanavir/ritonavir em pacientes em uso de bosentana: Descontinuar bosentana pelo menos 36 horas antes de iniciar atazanavir/ritonavir. Pelo menos 10 dias após o início de atazanavir/ritonavir, reinicie bosentana 62,5 mg uma vez ao dia ou em dias alternados com base na tolerabilidade individual.</p>
<i>Inibidores da HMG-CoA redutase:</i> atorvastatina, rosuvastatina	<p>↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina</p>	<p>Titule a dose de atorvastatina cuidadosamente e use a menor dose necessária. A dose de rosuvastatina não deve exceder 10 mg/dia. O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode aumentar quando inibidores da protease do HIV, incluindo atazanavir, são usados em combinação com esses medicamentos.</p>
<i>H₂- Antagonistas de receptores</i>	<p>↓ atazanavir</p>	<p>Em pacientes virgens de tratamento: atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com alimentos deve ser administrado simultaneamente com, e/ou pelo menos 10 horas após, uma dose do H₂- antagonista do receptor. Um H₂- Dose de antagonista do receptor comparável à famotidina 20 mg uma vez ao dia até uma dose comparável à famotidina 40 mg duas vezes ao dia pode ser usada com atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg em pacientes virgens de tratamento.</p> <p>Em pacientes com experiência em tratamento: Sempre que um H₂-antagonista do receptor é administrado a um paciente recebendo atazanavir com ritonavir, o H₂A dose do antagonista do receptor não deve exceder uma dose comparável à famotidina 20 mg duas vezes ao dia, e as doses de atazanavir e ritonavir devem ser administradas simultaneamente e/ou pelo menos 10 horas após a dose do H₂- antagonista do receptor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia (todos em dose única com

		<p>alimentos) se tomado com um H₂-antagonista do receptor. Para mulheres grávidas tomando atazanavir com ritonavir e um H₂-antagonista do receptor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os comprimidos de atazanavir e ritonavir não devem ser tomados com tenofovir e H₂-antagonista do receptor porque são necessárias doses mais altas de atazanavir. • Atazanavir 400 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia (todos em dose única com alimentos) se tomado com tenofovir e H₂-antagonista do receptor. Para mulheres grávidas tomando atazanavir com ritonavir e tanto tenofovir quanto H₂-antagonista do receptor, ver <i>Uso em Populações Específicas (8.1)</i>.
<p><i>Anticoncepcionais hormonais:</i> etinilestradiol e norgestimato ou noretindrona</p>	<p>↓ etinilestradiol ↑ norgestimate_c</p> <p>↑ etinilestradiol</p>	<p>Usar com cautela se a coadministração de atazanavir/ritonavir com contraceptivos é considerado. Se um contraceptivo oral for administrado com atazanavir mais ritonavir, é recomendado que o contraceptivo oral contenha pelo menos 35 mcg de etinilestradiol.</p> <p>Os riscos potenciais de segurança incluem aumentos substanciais na exposição à progesterona. Os efeitos a longo prazo do aumento da concentração do agente progestacional são desconhecidos e podem aumentar o risco de resistência à insulina, dislipidemia e acne.</p> <p>A coadministração de atazanavir/ritonavir com outros contraceptivos hormonais (p. portanto, métodos alternativos de contracepção são</p> <p>recomendado.</p>
<p><i>Imunossupressores:</i> ciclosporina, sirolimus, tacrolimus</p>	<p>↑ imunossupressores</p>	<p>A monitorização da concentração terapêutica é recomendada para agentes imunossupressores quando coadministrados com atazanavir.</p>
<p><i>Agonista beta inalado:</i> salmeterol</p>	<p>↑ salmeterol</p>	<p>A coadministração de salmeterol com atazanavir não é recomendada.</p>

		O uso concomitante de salmeterol e atazanavir pode resultar em aumento do risco de eventos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo intervalo QT prolongamento, palpitações e taquicardia sinusal.
<i>Esteróide inalado/nasal:</i> fluticasona	atazanavir/ritonavir ↑ fluticasona	O uso concomitante de propionato de fluticasona e atazanavir/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona, resultando em concentrações séricas de cortisol significativamente reduzidas. Efeitos sistêmicos de corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão, foram relatados durante o uso clínico em pacientes recebendo ritonavir e propionato de fluticasona inalado ou administrado por via intranasal. A coadministração de propionato de fluticasona e atazanavir/ritonavir não é recomendado a menos que o benefício potencial para o paciente supere o risco de efeitos colaterais dos corticosteroides [ver <i>Advertências e Precauções (5.2)</i>].
<i>Antibióticos macrolídeos:</i> claritromicina	↑ claritromicina ↓ 14-OH claritromicina ↑ atazanavir	A coadministração de atazanavir/ritonavir com claritromicina não foi estudada.
<i>Opióides:</i> Buprenorfina	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina	A coadministração de buprenorfina e atazanavir com ou sem ritonavir aumenta a concentração plasmática de buprenorfina e norbuprenorfina. A coadministração de atazanavir mais ritonavir com buprenorfina garante monitoramento clínico para sedação e efeitos cognitivos. Uma redução da dose de buprenorfina pode ser considerada. Não se espera que a coadministração de buprenorfina e atazanavir com ritonavir diminua as concentrações plasmáticas de atazanavir. A coadministração de buprenorfina e atazanavir sem ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de atazanavir. atazanavir sem ritonavir não deve ser coadministrado com buprenorfina.
<i>Inibidores de PDE5:</i> sildenafil,	↑ sildenafil	A coadministração com atazanavir não

tadalafila, vardenafila	<p>↑ tadalafil ↑ vardenafila</p>	<p>foi estudado, mas pode resultar em um aumento nos eventos adversos associados ao inibidor de PDE5, incluindo hipotensão, síncope, distúrbios visuais e priapismo.</p> <p>Uso de inibidores de PDE5 para hipertensão arterial pulmonar (HAP):</p> <p>O uso de sildenafil para o tratamento da hipertensão pulmonar (HAP) é contraindicado com atazanavir [ver <i>Contra-indicações (4)</i>].</p> <p>Os seguintes ajustes de dose são recomendados para o uso de tadalafil com atazanavir:</p> <p>Coadministração de tadalafil em pacientes em tratamento com atazanavir (com ou sem ritonavir):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para pacientes recebendo atazanavir (com ou sem ritonavir) por pelo menos uma semana, inicie tadalafil com 20 mg uma vez ao dia. Aumentar para 40 mg uma vez ao dia com base na tolerabilidade individual. A coadministração de atazanavir (com ou sem ritonavir) em pacientes em uso de tadalafil: • Evite o uso de tadalafil ao iniciar o atazanavir (com ou sem ritonavir). Interrompa o tadalafil pelo menos 24 horas antes de iniciar o atazanavir (com ou sem ritonavir). Pelo menos uma semana após o início do atazanavir (com ou sem ritonavir), reinicie o tadalafil em 20 mg uma vez ao dia. Aumentar para 40 mg uma vez ao dia com base na tolerabilidade individual. <p>Uso de inibidores de PDE5 para disfunção erétil:</p> <p>Use sildenafil com cautela em doses reduzidas de 25 mg a cada 48 horas com monitoramento aumentado para eventos adversos.</p> <p>Use tadalafil com cautela em doses reduzidas de 10 mg a cada 72 horas com monitoramento aumentado para eventos adversos.</p> <p>atazanavir/ritonavir: Use vardenafil com cautela em doses reduzidas de não mais que 2,5 mg a cada 72 horas com aumento</p>
-------------------------	--------------------------------------	--

		<p>monitoramento de eventos adversos.</p> <p>atazanavir: Use vardenafil com cautela em doses reduzidas de não mais que 2,5 mg a cada 24 horas com monitoramento aumentado para eventos adversos.</p>
<p><i>Inibidores da bomba de prótons: omeprazol</i></p>	<p>↓ atazanavir</p>	<p>As concentrações plasmáticas de atazanavir foram substancialmente diminuídas quando atazanavir 400 mg ou atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia foi administrado com omeprazol 40 mg uma vez ao dia, o que pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.</p>
		<p>Em pacientes virgens de tratamento:</p> <p>A dose do inibidor da bomba de prótons não deve exceder uma dose comparável ao omeprazol 20 mg e deve ser tomada aproximadamente 12 horas antes da dose de atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg.</p>
		<p>Em pacientes com experiência em tratamento: Os inibidores da bomba de prótons não devem ser usados em pacientes com experiência em tratamento recebendo atazanavir.</p>

^{uma}Para a magnitude das interações, consulte *Farmacologia Clínica, Tabela 11 e 12 (12.3)*.

^bVer *Contra-indicações (4), Tabela 1* para midazolam administrado por via oral.

^cEm combinação com atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez ao dia.

7.4 Medicamentos sem Interações Observadas com Atazanavir

Não foram observadas interações medicamentosas clinicamente significativas quando o atazanavir foi coadministrado com metadona, fluconazol, acetaminofeno, atenolol ou os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa lamivudina ou zidovudina [ver *Farmacologia Clínica, (12.3)*].

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg:

Atazanavir:

Resumo do risco

O atazanavir foi avaliado em um número limitado de mulheres durante a gravidez. Os dados disponíveis em humanos e animais sugerem que o atazanavir não aumenta o risco de defeitos congênitos maiores em comparação com a taxa de base [veja *Dados*]. Na população geral dos EUA, o risco de fundo estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2-4% e 15-20%, respectivamente. Não foram observadas malformações relacionadas ao tratamento em ratos e coelhos, para os quais as exposições de atazanavir

foram 0,7-1,2 vezes a dose clínica humana (300 mg/dia de atazanavir potenciado com 100 mg/dia de ritonavir). Quando o atazanavir foi administrado a ratos durante a gravidez e durante a lactação, foi observado retardo reversível do crescimento neonatal[*veja Dados*].

Considerações Clínicas

Ajustes de dose durante a gravidez e o período pós-parto

- Atazanavir deve ser administrado com ritonavir em mulheres grávidas.
- Para pacientes grávidas, não é necessário ajuste de dose para atazanavir com as seguintes exceções:
 - Para gestantes com experiência em tratamento durante o segundo ou terceiro trimestre, quando o atazanavir é coadministrado com um antagonista do receptor H2e tenofovir DF, atazanavir 400 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia é recomendado. Há dados insuficientes para recomendar uma dose de atazanavir para uso tanto com um antagonista do receptor H2e tenofovir DF em gestantes com experiência em tratamento.
 - Não é necessário ajuste de dose para pacientes no pós-parto. No entanto, as pacientes devem ser monitoradas de perto quanto a eventos adversos, pois as exposições ao atazanavir podem ser maiores durante os primeiros 2 meses após o parto.[*veja Dosagem e Administração (2.2) e Farmacologia Clínica (12.3)*].

Reações Adversas Maternas

Casos de síndrome de acidose láctica, algumas vezes fatal, e hiperlactatemia sintomática ocorreram em mulheres grávidas usando atazanavir em combinação com análogos de nucleosídeos, que estão associados a um risco aumentado de síndrome de acidose láctica.

A hiperbilirrubinemia ocorre frequentemente em pacientes que tomam atazanavir[*veja Advertências e Precauções (5.6)*], incluindo gestantes[*veja Dados*].

Aconselhar as mulheres grávidas sobre os riscos potenciais de síndrome de acidose láctica e hiperbilirrubinemia.

Reações Adversas Fetais/Neonatais

Todos os lactentes, incluindo recém-nascidos expostos ao atazanavir *no utero*, devem ser monitorados para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave durante os primeiros dias de vida[*veja Dados*].

Dados

Dados humanos

No ensaio clínico AI424-182, atazanavir/ritonavir (300/100 mg ou 400/100 mg) em combinação com zidovudina/lamivudina foi administrado a 41 mulheres grávidas infectadas pelo HIV durante o segundo ou terceiro trimestre. Entre as 39 mulheres que completaram o estudo, 38 mulheres alcançaram um RNA do HIV inferior a 50 cópias/mL no momento do parto. Seis de 20 (30%) mulheres que receberam atazanavir/ritonavir 300/100 mg e 13 de 21 (62%) mulheres que tomaram atazanavir/ritonavir 400/100 mg apresentaram hiperbilirrubinemia (bilirrubina total maior

ou igual a 2,6 vezes o LSN). Não houve casos de acidose láctica observados no ensaio clínico AI424-182.

As concentrações do medicamento atazanavir no sangue do cordão umbilical fetal foram de aproximadamente 12% a 19% das concentrações maternas. Entre os 40 bebês nascidos de 40 gestantes infectadas pelo HIV, todos tiveram resultados negativos para DNA do HIV-1 no momento do parto e/ou durante os primeiros 6 meses pós-parto. Todos os 40 bebês receberam tratamento profilático antirretroviral contendo zidovudina. Nenhuma evidência de hiperbilirrubinemia grave (níveis de bilirrubina total maior que 20 mg/dL) ou encefalopatia por bilirrubina aguda ou crônica foi observada entre os recém-nascidos neste estudo. No entanto, 10/36 (28%) bebês (6 maiores ou iguais a 38 semanas de gestação e 4 menores que 38 semanas de gestação) apresentaram níveis de bilirrubina de 4 mg/dL ou maiores no primeiro dia de vida.

A falta de diversidade étnica foi uma limitação do estudo. Na população do estudo, 33/40 (83%) crianças eram negras/afro-americanas, que apresentam menor incidência de hiperbilirrubinemia neonatal do que caucasianas e asiáticas. Além disso, foram excluídas mulheres com incompatibilidade Rh, assim como mulheres que tiveram um filho anterior que desenvolveu doença hemolítica e/ou teve icterícia patológica neonatal (necessitando de fototerapia).

Além disso, dos 38 lactentes que tiveram amostras de glicose coletadas no primeiro dia de vida, 3 coletaram adequadamente amostras de glicose sérica com valores inferiores a 40 mg/dL que não poderiam ser atribuídos à intolerância materna à glicose, parto difícil ou sepse.

Com base em relatórios prospectivos da APR de aproximadamente 1.600 nascidos vivos após exposição a regimes contendo atazanavir (incluindo 1.037 nascidos vivos em recém-nascidos expostos no primeiro trimestre e 569 expostos no segundo/terceiro trimestres), não houve diferença entre atazanavir e nascimento geral defeitos em comparação com a taxa de defeitos congênitos de fundo. Na população geral dos EUA, o risco de fundo estimado de defeitos congênitos graves em gestações clinicamente reconhecidas é de 2-4%.

Dados de animais

Em estudos de reprodução animal, não houve evidência de mortalidade ou teratogenicidade em descendentes nascidos de animais em níveis de exposição sistêmica ao medicamento (AUC) 0,7 (em coelhos) a 1,2 (em ratos) vezes aqueles observados na dose clínica humana (300 mg/dia) atazanavir potenciado com 100 mg/dia de ritonavir). Em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, o atazanavir causou retardo do crescimento neonatal durante a lactação que reverteu após o desmame. A exposição materna ao medicamento nesta dose foi 1,3 vezes a exposição humana na exposição clínica recomendada. A toxicidade materna mínima ocorreu neste nível de exposição.

Ritonavir:

Resumo do risco

Dados prospectivos de gravidez do Registro de Gravidez Antirretroviral (APR) não são suficientes para avaliar adequadamente o risco de defeitos congênitos ou aborto espontâneo. Os dados disponíveis do APR não mostram diferença na taxa geral de defeitos congênitos para ritonavir em comparação com a taxa de base para defeitos congênitos maiores de 2,7% na população de referência dos EUA do Programa Metropolitano de Defeitos Congênitos de Atlanta (MACDP)[*veja Dados*].

Em estudos de reprodução em animais, não foram observadas evidências de resultados adversos no desenvolvimento com a administração oral de ritonavir em ratas e coelhas grávidas. Durante a organogênese no rato e coelho, a exposição sistêmica (AUC) foi aproximadamente 1/3 inferior à exposição humana na dose diária recomendada. No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a exposição sistêmica materna ao ritonavir foi aproximadamente 1/2 da exposição em humanos na dose diária recomendada, com base no fator de conversão da área de superfície corporal [veja *Dados*].

O risco de fundo de defeitos congênitos graves e aborto para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco histórico de defeitos congênitos, perda ou outros resultados adversos. Na população geral dos EUA, o risco de fundo estimado de grandes defeitos congênitos e aborto em gestações clinicamente reconhecidas é de 2-4% e 15-20%, respectivamente.

Dados

Dados humanos

Com base em relatórios prospectivos à APR de aproximadamente 6.100 nascidos vivos após exposição a regimes contendo ritonavir (incluindo mais de 2.800 nascidos vivos expostos no primeiro trimestre e mais de 3.200 nascidos vivos expostos no segundo e terceiro trimestres), não houve diferença na taxa de defeitos congênitos gerais para ritonavir em comparação com a taxa de defeitos congênitos de 2,7% na população de referência dos EUA do MACDP. A prevalência de defeitos congênitos em nascidos vivos foi de 2,3% (IC 95%: 1,7%-2,9%) após a exposição no primeiro trimestre a regimes contendo ritonavir e 2,9% (IC 95%: 2,3%-3,5%) após o segundo e terceiro exposição trimestral a regimes contendo ritonavir.

Embora a transferência placentária de ritonavir e as concentrações de ritonavir fetal sejam geralmente baixas, níveis detectáveis foram observados em amostras de sangue do cordão umbilical e cabelo de recém-nascidos.

Dados de animais

Ritonavir foi administrado por via oral a ratas grávidas (a 0, 15, 35 e 75 mg/kg/dia) e coelhos (a 0, 25, 50 e 110 mg/kg/dia) durante a organogênese (nos dias de gestação 6 a 17 e 6 a 19, respectivamente). Não foi observada evidência de teratogenicidade devido ao ritonavir em ratos e coelhos em doses que produzam exposições sistêmicas (AUC) equivalentes a aproximadamente 1/3 inferior à exposição humana na dose diária recomendada. A toxicidade no desenvolvimento observada em ratos (reabsorções precoces, diminuição do peso corporal fetal e atrasos na ossificação e variações no desenvolvimento) ocorreu com uma dose tóxica materna, em uma exposição equivalente a aproximadamente 1/3 inferior à exposição humana na dose diária recomendada. Um ligeiro aumento na incidência de criptorquidia também foi observado em ratos (em uma dose materna tóxica) em uma exposição aproximadamente 1/5 menor do que a exposição humana na dose diária recomendada. Foi observada toxicidade no desenvolvimento em coelhos (reabsorções, diminuição do tamanho da ninhada e diminuição do peso fetal) em doses maternas tóxicas aproximadamente 1,8 vezes mais altas do que a dose diária recomendada, com base no fator de conversão da área de superfície corporal. Em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, o ritonavir foi administrado em doses de 0, 15, 35 e 60 mg/kg/dia do 6º dia de gestação até o 20º dia pós-natal. Foi observada toxicidade com dosagem de ritonavir equivalente a 1/2 da dose diária recomendada, com base em um fator de conversão da área de superfície corporal. Foi observada toxicidade no desenvolvimento em coelhos (reabsorções, diminuição do tamanho da ninhada e diminuição do peso fetal) em doses maternas tóxicas aproximadamente 1,8 vezes mais altas do que a dose diária recomendada, com base no fator de conversão da área de superfície corporal. Em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, ritonavir foi administrado em doses de 0, 15, 35 e 60 mg/kg/dia do 6º dia de gestação até o 20º dia pós-natal. Foi observada toxicidade com dosagem de ritonavir equivalente a 1/2 da dose diária recomendada, com base em um fator de conversão da área de superfície corporal. Foi observada toxicidade no desenvolvimento em coelhos (reabsorções, diminuição do tamanho da ninhada e diminuição do peso fetal) em doses maternas tóxicas aproximadamente 1,8 vezes mais altas do que a dose diária recomendada, com base no fator de conversão da área de superfície corporal. Em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, ritonavir foi administrado em doses de 0, 15, 35 e 60 mg/kg/dia do 6º dia de gestação até o 20º dia pós-natal. Foi observada toxicidade com dosagem de ritonavir equivalente a 1/2 da dose diária recomendada, com base em um fator de conversão da área de superfície corporal.

8.2 Lactação

Atazanavir e ritonavir:

Resumo do risco

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças recomendam que as mães infectadas pelo HIV-1 não amamentem seus filhos para evitar o risco de transmissão pós-natal do HIV-1. O atazanavir foi detectado no leite humano e dados publicados limitados relatam que o ritonavir está presente no leite humano. Não há dados disponíveis sobre os efeitos do atazanavir e do ritonavir na produção de leite. O atazanavir estava presente no leite de ratas lactantes e foi associado ao retardo do crescimento neonatal que reverteu após o desmame.

Devido ao potencial de transmissão do HIV-1 e ao potencial de reações adversas graves em bebês amamentados, aconselhe as mulheres a não amamentar.

8.3 Fêmeas e Machos com Potencial Reprodutivo

Ritonavir:

Contracepção

O uso de ritonavir pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais combinados. Aconselhar as pacientes em uso de contraceptivos hormonais combinados a usar um método contraceptivo alternativo eficaz ou um método contraceptivo de barreira adicional [ver *Interações Medicamentosas (7.3)*].

8.4 Uso Pediátrico

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg só devem ser administrados a pacientes pediátricos com pelo menos 6 anos de idade e peso de 35 kg.

Ritonavir: Em pacientes infectados pelo HIV com idade superior a 1 mês a 21 anos, a atividade antiviral e o perfil de eventos adversos observados durante os ensaios clínicos e através da experiência clínica foram semelhantes aos de pacientes adultos.

8.5 Uso Geriátrico

Os estudos clínicos de atazanavir e ritonavir não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens.

Com base em uma comparação dos valores farmacocinéticos médios de dose única para $C_{máximo}$ e AUC, um ajuste de dose com base na idade não é recomendado. Em geral, deve-se ter cautela apropriada na administração e monitoramento de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg em pacientes idosos, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

8.6 Idade/Sexo

Um estudo da farmacocinética do atazanavir, um componente de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, foi realizado em indivíduos saudáveis jovens (n=29; 18 a 40 anos) e idosos (n=30; maior ou igual a 65 anos). Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes devido à idade ou sexo.

8.7 Função Renal Prejudicada

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg, não deve ser administrado a pacientes com experiência em tratamento de HIV com doença renal terminal tratada com hemodiálise. [Ver *Dosagem e Administração (2.1)*].

8.8 Função Hepática Prejudicada

Atazanavir/ritonavir não é recomendado em pacientes com qualquer grau de insuficiência hepática porque atazanavir com ritonavir não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. [Ver *Dosagem e Administração* (2.4) e *Advertências e Precauções* (5.3).]

10 SOBREDOSAGEM

Atazanavir

A experiência humana de sobredosagem aguda com atazanavir é limitada. Doses únicas de até 1200 mg foram tomadas por voluntários saudáveis sem efeitos adversos sintomáticos. Uma única superdose autoadministrada de 29,2 g de atazanavir em um paciente infectado pelo HIV (73 vezes a dose recomendada de 400 mg) foi associada a bloqueio bifascicular assintomático e prolongamento do intervalo PR. Esses eventos resolveram-se espontaneamente. Em altas doses que levam a altas exposições ao medicamento, pode ser observada icterícia devido a hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada) (sem alterações associadas nos testes de função hepática) ou prolongamento do intervalo PR.

O tratamento da superdosagem com atazanavir deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento de sinais vitais e ECG e observações do estado clínico do paciente. Se indicado, a eliminação do atazanavir não absorvido deve ser alcançada por vômito ou lavagem gástrica. A administração de carvão ativado também pode ser usada para auxiliar na remoção do fármaco não absorvido. Não há antídoto específico para superdosagem com atazanavir. Uma vez que o atazanavir é extensamente metabolizado pelo fígado e se liga fortemente às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na remoção significativa deste medicamento.

Ritonavir

Superdosagem Aguda - Experiência de Superdosagem Humana

A experiência humana de sobredosagem aguda com ritonavir, um componente de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, é limitada. Um paciente em ensaios clínicos tomou ritonavir 1.500 mg/dia por dois dias. O paciente relatou parestesias que se resolveram após a diminuição da dose. Um caso pós-comercialização de insuficiência renal com eosinofilia foi relatado com superdosagem de ritonavir.

A dose letal aproximada de ritonavir foi superior a 20 vezes a dose humana relacionada em ratos e 10 vezes a dose humana relacionada em camundongos.

Gerenciamento de superdosagem

O tratamento da sobredosagem com ritonavir, um componente de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e ECG e observação do estado clínico do doente. Não há antídoto específico para superdosagem com atazanavir e ritonavir. Se indicado, a eliminação do fármaco não absorvido deve ser obtida por êmese ou lavagem gástrica; precauções usuais devem ser observadas para manter as vias aéreas. A administração de carvão ativado também pode ser usada para auxiliar na remoção do fármaco não absorvido. Uma vez que o atazanavir e o ritonavir são extensamente metabolizados pelo fígado e se ligam fortemente às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na remoção significativa do fármaco. Um Centro de Controle de Intoxicações Certificado deve ser consultado para obter informações atualizadas sobre o gerenciamento de superdosagem com este medicamento.

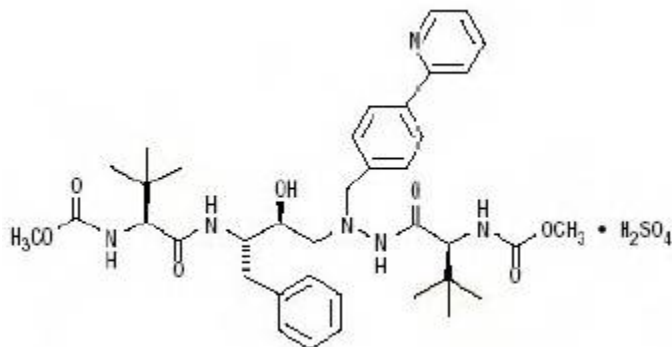
11 DESCRIÇÃO

Os ingredientes ativos do comprimido de atazanavir e ritonavir são o atazanavir e o ritonavir, que são inibidores da protease do HIV-1.

Atazanavir

O nome químico do medicamento sulfato de atazanavir é (3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5 éster dimetílico do ácido ,6,10,13-pentaazatetradecanodioico, sulfato (1:1). Sua fórmula molecular é C₃₈H₅₂N₆O₇• H₂ASSIM₄,

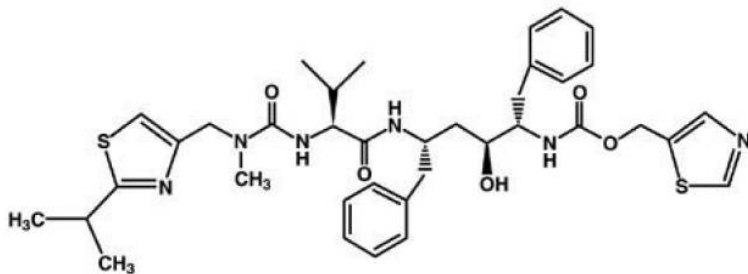
que corresponde a um peso molecular de 802,9 (sal de ácido sulfúrico). O peso molecular de base livre é 704,9. O sulfato de atazanavir tem a seguinte fórmula estrutural:



O sulfato de atazanavir é um pó cristalino branco a amarelo pálido. É ligeiramente solúvel em água (4–5 mg/mL, equivalente de base livre) com o pH de uma solução saturada em água sendo cerca de 1,9 a 24 ± 3°C.

Ritonavir

Ritonavir é quimicamente designado como 10-Hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(ácido fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-óico, éster 5-tiazolilmetílico, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Sua fórmula molecular é C₃₇H₄₈N₆O₅S₂, e seu peso molecular é 720,95. O ritonavir tem a seguinte fórmula estrutural:



Ritonavir é um pó branco a bronzeado. O ritonavir tem um sabor metálico amargo. É livremente solúvel em metanol e etanol, solúvel em isopropanol e praticamente insolúvel em água.

Estão disponíveis comprimidos de atazanavir e ritonavir para administração oral que consistem em 300 mg de atazanavir (equivalente a 341,7 mg de sulfato de atazanavir) e 100 mg de ritonavir. O comprimido também contém os seguintes ingredientes inativos: fosfato de cálcio dibásico anidro, dióxido de silício coloidal, copovidona, crospovidona, hipromelose, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, monolaurato de sorbitano, talco e óxido de ferro amarelo. Os comprimidos são revestidos com um filme (opadry II 85G520033 amarelo) que é feito de lecitina, macrogol (polietilenoglicol), álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Ação

Atazanavir e ritonavir são medicamentos antivirais [ver *Farmacologia Clínica* (12.4)].

12.2 Farmacodinâmica

Efeitos no Eletrocardiograma

Atazanavir

O prolongamento dependente da concentração e da dose do intervalo PR no eletrocardiograma foi observado em voluntários saudáveis recebendo atazanavir. Em um estudo controlado por placebo (AI424-076), a alteração máxima média (\pm DP) no intervalo PR em relação ao valor pré-dose foi de 24 (\pm 15) ms após administração oral com 400 mg de atazanavir (n = 65) em comparação com 13 (\pm 11) msec após a dosagem com placebo (n=67). Os prolongamentos do intervalo PR neste estudo foram assintomáticos. Há informações limitadas sobre o potencial de interação farmacodinâmica em humanos entre o atazanavir e outros medicamentos que prolongam o intervalo PR do eletrocardiograma. [Ver *Advertências e Precauções (5.2)*].

Os efeitos eletrocardiográficos do atazanavir foram determinados em um estudo de farmacologia clínica de 72 indivíduos saudáveis. Doses orais de 400 mg e 800 mg foram comparadas com placebo; não houve efeito dependente da concentração do atazanavir no intervalo QTc (usando a correção de Fridericia). Em 1.793 pacientes infectados pelo HIV recebendo regimes antirretrovirais, o prolongamento do intervalo QTc foi comparável nos regimes de atazanavir e comparadores. Nenhum indivíduo saudável tratado com atazanavir ou paciente infectado por HIV em ensaios clínicos teve um intervalo QTc maior que 500 ms [Consulte *Advertências e Precauções (5.2)*].

Ritonavir: O intervalo QTcF foi avaliado em um estudo cruzado randomizado, placebo e ativo (moxifloxacina 400 mg uma vez ao dia) controlado em 45 adultos saudáveis, com 10 medições ao longo de 12 horas no Dia 3. A média máxima (limite de confiança superior de 95%) compatível com o tempo a diferença no QTcF do placebo após a correção da linha de base foi de 5,5 (7,6) milissegundos (msec) para 400 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Ritonavir 400 mg duas vezes ao dia resultou em exposição ao ritonavir no dia 3 que foi aproximadamente 1,5 vezes maior do que a observada com a dose de ritonavir 600 mg duas vezes ao dia no estado de equilíbrio.

O prolongamento do intervalo PR também foi observado em indivíduos que receberam ritonavir no mesmo estudo no dia 3. A diferença média máxima (intervalo de confiança de 95%) em relação ao placebo no intervalo PR após a correção inicial foi de 22 (25) ms para 400 mg de ritonavir duas vezes ao dia [veja *Advertências e Precauções (5.2)*].

12.3 Farmacocinética

Farmacocinética em Adultos

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos: A exposição ao atazanavir após a administração dos comprimidos combinados de atazanavir e ritonavir (300 mg/100 mg) foi comparável à exposição após a administração de Reyataz (atazanavir) Cápsulas e Norvir (ritonavir) Comprimidos, quando administrados a voluntários saudáveis em condições de jejum e alimentação.

Atazanavir

A farmacocinética do atazanavir foi avaliada em voluntários adultos saudáveis e em pacientes infectados pelo HIV após a administração de 300 mg de atazanavir e 100 mg de ritonavir uma vez ao dia (ver Tabela 9).

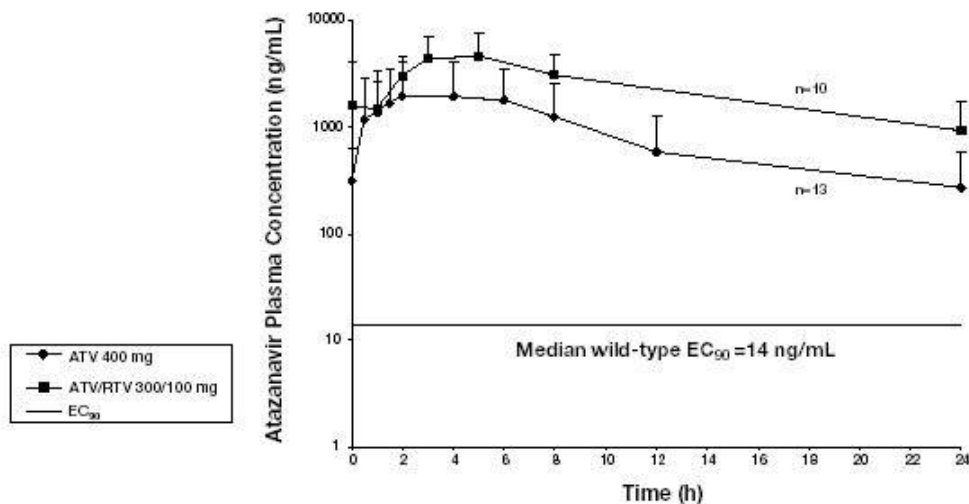
Tabela 9: Farmacocinética de estado estacionário do atazanavir em indivíduos saudáveis ou pacientes infectados pelo HIV no estado federado

Parâmetro	atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez ao dia	
	Saudável Sujeitos (n=28)	Pacientes infectados pelo HIV (n=10)
C _{máximo} (ng/mL)		
Média geométrica (CV%)	6129 (31)	4422 (58)

Média (SD)	6450 (2031)	5233 (3033)
T _{máximo} (h)		
Mediana	2,7	3,0
AUC (ng•h/mL)		
Média geométrica (CV%)	57039 (37)	46073 (66)
Média (SD)	61435 (22911)	53761 (35294)
T _{metade} (h)		
Média (SD)	18,1 (6,2) _{uma}	8,6 (2,3)
C _{min} (ng/mL)		
Média geométrica (CV%)	1227 (53)	636 (97)
Média (SD)	1441 (757)	862 (838)
uma n=26.		

A Figura 1 mostra as concentrações plasmáticas médias de atazanavir no estado de equilíbrio após atazanavir 400 mg uma vez ao dia (como duas cápsulas de 200 mg) com uma refeição leve e após atazanavir 300 mg (como duas cápsulas de 150 mg) com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com uma refeição leve em pacientes adultos infectados pelo HIV.

Figura 1: Concentrações plasmáticas médias (DP) de estado estacionário de Atazanavir 400 mg (n = 13) e 300 mg com Ritonavir (n=10) para Pacientes Adultos Infectados pelo HIV



Absorção

O atazanavir é rapidamente absorvido com um T_{máximo} de aproximadamente 2,5 horas. O atazanavir demonstra farmacocinética não linear com aumentos maiores do que os proporcionais à dose na AUC e C_{máximo}. Valores acima da faixa de dose de 200-800 mg uma vez ao dia. O estado estacionário é alcançado entre os dias 4 e 8, com um acúmulo de aproximadamente 2,3 vezes.

Efeito alimentar

Atazanavir: A administração de atazanavir com alimentos aumenta a biodisponibilidade e reduz a variabilidade farmacocinética.

Distribuição

O atazanavir liga-se 86% às proteínas séricas humanas e a ligação às proteínas é independente da concentração. O atazanavir liga-se à alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) e à albumina de forma semelhante (89% e 86%, respectivamente).

Metabolismo

O atazanavir é extensamente metabolizado em humanos. As principais vias de biotransformação do atazanavir em humanos consistiram na monooxigenação e na dioxigenação. Outras vias de biotransformação menores para o atazanavir ou seus metabólitos consistiram em glucuronidação, N-desalquilação, hidrólise e oxigenação com desidrogenação. Dois metabólitos menores de atazanavir no plasma foram caracterizados. Nenhum metabólito demonstrou *em vitro* atividade antiviral. *Em vitro* estudos utilizando microssomas hepáticos humanos sugeriram que o atazanavir é metabolizado pelo CYP3A.

Eliminação

Após uma dose única de 400 mg de ¹⁴C-atazanavir, 79% e 13% da radioatividade total foi recuperada nas fezes e na urina, respectivamente. A droga inalterada foi responsável por aproximadamente 20% e 7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. A meia-vida média de eliminação do atazanavir em voluntários saudáveis (n=214) e pacientes adultos infectados pelo HIV (n=13) foi de aproximadamente 7 horas no estado de equilíbrio após uma dose diária de 400 mg com uma refeição leve.

Em um estudo de cinco indivíduos recebendo uma dose de 600 mg de ¹⁴C-ritonavir solução oral, 11,3 ± 2,8% da dose foi excretada na urina, com 3,5 ± 1,8% da dose excretada como droga original inalterada. Nesse estudo, 86,4 ± 2,9% da dose foi excretada nas fezes com 33,8 ± 10,8% da dose excretada como droga original inalterada. Após a administração de doses múltiplas, a acumulação de ritonavir é menor do que o previsto a partir de uma dose única, possivelmente devido a um aumento da depuração relacionado com o tempo e a dose.

Efeitos no Eletrocardiograma

Ritonavir: O intervalo QTcF foi avaliado em um estudo cruzado randomizado, placebo e ativo (moxifloxacina 400 mg uma vez ao dia) controlado em 45 adultos saudáveis, com 10 medições ao longo de 12 horas no Dia 3. A média máxima (limite de confiança superior de 95%) compatível com o tempo a diferença no QTcF do placebo após a correção da linha de base foi de 5,5 (7,6) milissegundos (msec) para 400 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Ritonavir 400 mg duas vezes ao dia resultou em exposição ao ritonavir no dia 3 que foi aproximadamente 1,5 vezes maior do que a observada com a dose de ritonavir 600 mg duas vezes ao dia no estado de equilíbrio.

O prolongamento do intervalo PR também foi observado em indivíduos que receberam ritonavir no mesmo estudo no dia 3. A diferença média máxima (intervalo de confiança de 95%) em relação ao placebo no intervalo PR após a correção inicial foi de 22 (25) ms para 400 mg de ritonavir duas vezes ao dia [veja *Advertências e Precauções (5.2)*].

Populações Especiais

Pediatria

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos não devem ser administrados a pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1 com menos de 6 anos de idade e peso inferior a 35 kg.

Gravidez

Atazanavir e Ritonavir: Os dados farmacocinéticos de gestantes infectadas pelo HIV que receberam cápsulas de atazanavir com ritonavir são apresentados na Tabela 10.

**Tabela 10: Farmacocinética de estado estacionário de Atazanavir com ritonavir em gestantes infectadas pelo HIV
Mulheres no estado federal**

Parâmetro farmacocinético	Atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg		
	2º Trimestre (n=5 ^{uma})	3º Trimestre (n=20)	Pós-parto ^b (n=34)
C _{máximo} ng/ml	3078,85	3291,46	5721,21
Média geométrica (CV%)	(50)	(48)	(31)
AUC ng·h/mL	27657.1	34251,5	61990.4
Média geométrica (CV%)	(43)	(43)	(32)
C _{min} ng/ml ^c	538,70	668,48	1462,59
Média geométrica (CV%)	(46)	(50)	(45)

^{uma}Os dados disponíveis durante o 2º trimestre são limitados.
^bAs concentrações de pico de atazanavir e as AUCs foram aproximadamente 28 a 43% mais altas durante o período pós-parto (4 a 12 semanas) do que os observados historicamente em pacientes não grávidas infectadas pelo HIV. As concentrações plasmáticas mínimas de atazanavir foram aproximadamente 2,2 vezes mais altas durante o período pós-parto quando comparadas às observadas historicamente em pacientes não grávidas infectadas pelo HIV.
^cC_{min}é a concentração 24 horas após a dose.

Insuficiência renal

Em indivíduos saudáveis, a eliminação renal do atazanavir inalterado foi de aproximadamente 7% da dose administrada. O atazanavir foi estudado em indivíduos adultos com insuficiência renal grave (n=20), incluindo aqueles em hemodiálise, em doses múltiplas de 400 mg uma vez ao dia. A média de atazanavir C_{máximo}foi 9% menor, AUC foi 19% maior e C_{min}foi 96% maior em indivíduos com insuficiência renal grave não submetidos à hemodiálise (n = 10), do que em indivíduos pareados por idade, peso e sexo com função renal normal. Em uma sessão de diálise de 4 horas, 2,1% da dose administrada foi retirada. Quando o atazanavir foi administrado antes ou após a hemodiálise (n=10), as médias geométricas para C_{máximo}, AUC e C_{min}foram aproximadamente 25% a 43% menores em comparação com indivíduos com função renal normal. O mecanismo desta diminuição é desconhecido. O atazanavir não é recomendado para uso em pacientes com experiência em tratamento de HIV com doença renal em estágio terminal gerenciados com hemodiálise[veja *Dosagem e Administração* (2.3)].

Insuficiência hepática

A farmacocinética do atazanavir em combinação com ritonavir não foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática; assim, a coadministração de atazanavir com ritonavir não é recomendada para uso em pacientes com qualquer grau de insuficiência hepática[ver *Dosagem e Administração* (2.4)].

Dados de interação medicamentosa

Atazanavir

O atazanavir é um inibidor do CYP3A dependente do metabolismo, com um K_{inativo}Valor de 0,05 a 0,06 min⁻¹e K_{eu} valor de 0,84 a 1,0 µM. O atazanavir também é um inibidor direto de UGT1A1 (K_{eu}=1,9 µM) e CYP2C8 (K_{eu}=2,1 µM).

O atazanavir demonstrou *na Vivo* não induzir seu próprio metabolismo, nem aumentar a biotransformação de alguns fármacos metabolizados pelo CYP3A. Em um estudo de dose múltipla, o atazanavir diminuiu

a proporção urinária de 6 endógenos β -OH cortisol para cortisol versus linha de base, indicando que a produção de CYP3A não foi induzida.

Não são esperadas interações clinicamente significativas entre atazanavir e substratos de CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 ou CYP2E1. Não são esperadas interações clinicamente significativas entre atazanavir quando administrado com ritonavir e substratos de CYP2C8. Consulte as informações completas de prescrição do ritonavir para obter informações sobre outras interações medicamentosas potenciais com ritonavir.

Com base em perfis metabólicos conhecidos, não são esperadas interações medicamentosas clinicamente significativas entre atazanavir e dapsona, trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina ou eritromicina. O atazanavir não interage com substratos do CYP2D6 (por exemplo, nortriptilina, desipramina, metoprolol).

Os estudos de interação medicamentosa foram realizados com atazanavir e outros medicamentos provavelmente coadministrados e alguns medicamentos comumente usados como sondas para interações farmacocinéticas. Os efeitos da coadministração de atazanavir na AUC, $C_{\text{máximo}}$, e C_{min} estão resumidos nas Tabelas 11 e 12. Nem a didanosina EC nem o diltiazem tiveram um efeito significativo nas exposições ao atazanavir (ver Tabela 12 para efeito de atazanavir nas exposições à didanosina EC ou diltiazem). O atazanavir não teve um efeito significativo nas exposições de didanosina (quando administrado como comprimido tamponado), estavudina ou fluconazol. Para obter informações sobre recomendações clínicas, consulte *Interações Medicamentosas* (7).

Tabela 11: Interações Medicamentosas: Parâmetros Farmacocinéticos para Atazanavir na Presença de

Medicamentos Coadministrados^{Suma}

Coadministrado Medicamento	Coadministrado Medicamento Dose/Programação	atazanavir Dose/Programação	Índice (Intervalo de Confiança de 90%) de Farmacocinética do Atazanavir Parâmetros com/sem Medicamento Coadministrado; Sem Efeito = 1,00		
			$C_{\text{máximo}}$	AUC	C_{min}
Atenolol	50 mg QD, d 7–11 (n=19) e d 19–23	400 mg QD, 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 TID, d 1-6, 25-31	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 10-31	atazanavir: 0,75 (0,64-0,88)	atazanavir: 0,65 (0,55-0,78)	atazanavir: 0,51 (0,44-0,61)
claritromicina	500 mg BID, d 7-10 (n=29) e d 18-21	400 mg QD, 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 tamponados) mais estavudina (d4T) ^b	ddI: 200 mg x 1 dose, d4T: 40 mg x 1 dose (n=31)	400 mg x 1 dose simultaneamente com ddI e 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 dose, d4T: 40 mg x 1 dose (n=32)	400 mg x 1 dose 1 h após ddI + d4T (n=32)	1,12 (0,67, 1,18)	1,03 (0,64, 1,67)	1,03 (0,61, 1,73)
ddI (revestimento entérico [EC] cápsulas) ^c	400 mg d 8 (alimentado) (n=34) 400 mg d 19 (alimentado) (n=31)	400 mg QD, d 2–8 (n=34) 300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 9–19 (n=31)	1,03 (0,93, 1,14) 1,04	0,99 (0,91, 1,08) 1,00	0,98 (0,89, 1,08) 0,87

			(1,01, 1,07)	(0,96, 1,03)	(0,82, 0,92)
diltiazem	180 mg QD, d 7-11 (n=30) e d 19-23	400 mg QD, d 1-11 (n=30)	1,04 (0,96, 1,11)	1,00 (0,95, 1,05)	0,98 (0,90, 1,07)
efavirenz	600 mg QD, d 7-20 (n=27)	400 mg QD, 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 QD, d 7-20 (n=13)	400 mg QD, d 1-6 (n=23) depois 300 mg/ritonavir 100 mg QD, 2 h antes do efavirenz, d 7-20 (n=13)	1,14 (0,83, 1,58)	1,39 (1,02, 1,88)	1,48 (1,24, 1,76)
	600 mg QD, d 11-24 (pm) (n=14)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-10 (pm) (n=22), então 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 11-24 (pm), (simultaneamente com efavirenz) (n=14)	1,17 (1,08, 1,27)	1,00 (0,91, 1,10)	0,58 (0,49, 0,69)
famotidina	40 mg BID, d 7-12 (n=15)	400 mg QD, d 1-6 (n=45), d 7-12 (simultâneo administração) (n=15)	0,53 (0,34, 0,82)	0,59 (0,40, 0,87)	0,58 (0,37, 0,89)
	40 mg BID, d 7-12 (n=14)	400 mg QD (pm), d 1-6 (n=14), d 7-12 (10 h depois, 2 h antes da famotidina) (n=14)	1,08 (0,82, 1,41)	0,95 (0,74, 1,21)	0,79 (0,60, 1,04)
	40 mg BID, d 11-20 (n=14) _d	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-10 (n=46), d 11-20 _d (administração simultânea) (n=14)	0,86 (0,79, 0,94)	0,82 (0,75, 0,89)	0,72 (0,64, 0,81)
	20 mg BID, d 11-17 (n=18)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD/tenofovir 300 mg QD, d 1-10 (am) (n=39), d 11-17 (am) (simultâneo administração com am famotidina) (n=18) _{e,f}	0,91 (0,84, 0,99)	0,90 (0,82, 0,98)	0,81 (0,69, 0,94)
	40 mg QD (pm), d 18-24 (n=20)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD/tenofovir 300 mg QD, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (12 h após pm famotidina) (n=20) _f	0,89 (0,81, 0,97)	0,88 (0,80, 0,96)	0,77 (0,63, 0,93)
	40 mg BID, d 18-24 (n=18)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD/tenofovir 300 mg QD, d 1-10 (am) (n=39), d 18-24 (am) (10 h após pm famotidina e 2 h antes de am famotidina)	0,74 (0,66, 0,84)	0,79 (0,70, 0,88)	0,72 (0,63, 0,83)

		(n=18) ^f			
	40 mg BID, d 11-20 (n=15)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-10 (am) (n=46), então 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 11-20 (am) (n=15)	1,02 (0,87, 1,18)	1,03 (0,86, 1,22)	0,86 (0,68, 1,08)
fluconazol	200 mg QD, d 11-20 (n=29)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 1-10 (n=19), d 11-20 (n=29)	1,03 (0,95, 1,11)	1,04 (0,95, 1,13)	0,98 (0,85, 1,13)
cetoconazol	200 mg QD, d 7-13 (n=14)	400 mg QD, d 1-13 (n=14)	0,99 (0,77, 1,28)	1,10 (0,89, 1,37)	1,03 (0,53, 2,01)
nevirapina _{g,h}	200 mg BID, d 1-23 (n=23)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 4-13, depois 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 14-23 (n=23) ^{eu}	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 QD, d 7-12 (n=16) _j	400 mg QD, 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 QD, d 11-20 (n=15) _j	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, 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 QD, d 17-23 (am) (n=13)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 7-16 (pm) (n=27), d 17-23 (pm) (n=13) _{k,l}	0,61 (0,46, 0,81)	0,58 (0,44, 0,75)	0,54 (0,41, 0,71)
	20 mg QD, d 17-23 (am) (n=14)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 7-16 (am) (n=27), então 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 17-23 (am) (n=14) _{m,n}	0,69 (0,58, 0,83)	0,70 (0,57, 0,86)	0,69 (0,54, 0,88)
pitavastatina	4 mg QD por 5 dias	300 mg QD por 5 dias	1,13 (0,96, 1,32)	1,06 (0,90, 1,26)	N/D
rifabutina	150 mg QD, d 15-28 (n=7)	400 mg QD, d 1-28 (n=7)	1,34 (1,14, 1,59)	1,15 (0,98, 1,34)	1,13 (0,68, 1,87)
rifampicina	600 mg QD, d 17-26 (n=16)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, 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 _o	100 mg QD, d 11-20 (n=28)	300 mg QD, d 1-20 (n=28)	1,86 (1,69, 2,05)	3,38 (3,13, 3,63)	11,89 (10,23, 13,82)
telaprevir	750 mg a cada 8 horas por 10 dias (n=7)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD por 20 dias (n=7)	0,85 (0,73, 0,98)	1,17 (0,97, 1,43)	1,85 (1,40, 2,44)
tenofovir _p	300 mg QD, d 9-16 (n=34)	400 mg QD, 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 QD, d 15-42	300 mg/ritonavir 100 mg	0,72 _q	0,75 _q	0,77 _q

	(n=10)	QD, d 1-42 (n=10)	(0,50, 1,05)	(0,58, 0,97)	(0,54, 1,10)
voriconazol (Assuntos com pelo último funcional alelo CYP2C19)	200 mg BID, d 2-3, 22-30; 400 mg BID, d 1, 21 (n=20)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n=20)	0,87 (0,80, 0,96)	0,88 (0,82, 0,95)	0,80 (0,72, 0,90)
voriconazol (Assuntos sem um funcional alelo CYP2C19)	50 mg BID, d 2-3, 22-30; 100 mg BID, d 1, 21 (n=8)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n=8)	0,81 (0,66, 1,00)	0,80 (0,65, 0,97)	0,69 (0,54, 0,87)

^aOs dados fornecidos estão sob condições de alimentação, salvo indicação em contrário.

^bTodos os medicamentos foram administrados em condições de jejum.

^c400 mg ddi EC e atazanavir foram administrados juntamente com alimentos nos dias 8 e 19.

^dAtazanavir 300 mg mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia coadministrado com famotidina 40 mg duas vezes ao dia resultou em atazanavir média geométrica $C_{máximo}$ que foi semelhante e AUC e C_{min} valores que foram 1,79 e 4,46 vezes maiores em relação ao atazanavir 400 mg uma vez ao dia sozinho.

^eResultados semelhantes foram observados quando a famotidina 20 mg BID foi administrada 2 horas depois e 10 horas antes atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg mais tenofovir 300 mg.

^fAtazanavir/ritonavir/tenofovir foi administrado após uma refeição leve.

^gO estudo foi realizado em indivíduos infectados pelo HIV.

^hComparado com dados históricos de atazanavir 400 mg sem nevirapina (n=13), a razão das médias geométricas (90% intervalos de confiança) para $C_{máximo}$, AUC e C_{min} foram 1,42 (0,98, 2,05), 1,64 (1,11, 2,42) e 1,25 (0,66, 2,36), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 300/100 mg; e 2,02 (1,42, 2,87), 2,28 (1,54, 3,38) e 1,80 (0,94, 3,45), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 400/100 mg.

ⁱProjeto de grupo paralelo; n=23 para atazanavir/ritonavir mais nevirapina, n=22 para atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg sem nevirapina. Os indivíduos foram tratados com nevirapina antes da entrada no estudo.

^jOmeprazol 40 mg foi administrado com o estômago vazio 2 horas antes do atazanavir.

^kOmeprazol 20 mg foi administrado 30 minutos antes de uma refeição leve pela manhã e atazanavir 300 mg mais ritonavir 100 mg à noite após uma refeição leve, separado por 12 horas do omeprazol.

^lO resultado de atazanavir 300 mg mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia separados por 12 horas de omeprazol 20 mg diários em aumentos na média geométrica do atazanavir AUC (10%) e C_{min} (2,4 vezes), com diminuição de $C_{máximo}$ (29%) em relação ao atazanavir 400 mg uma vez ao dia na ausência de omeprazol (dias do estudo 1-6).

^mOmeprazol 20 mg foi administrado 30 minutos antes de uma refeição leve pela manhã e atazanavir 400 mg mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia após uma refeição leve, 1 hora após o omeprazol. Os efeitos nas concentrações de atazanavir foram semelhantes quando o atazanavir 400 mg mais ritonavir 100 mg foi separado do omeprazol 20 mg por 12 horas.

ⁿAtazanavir 400 mg mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia administrado com omeprazol 20 mg uma vez ao dia resultou em aumentos na AUC média geométrica do atazanavir (32%) e C_{min} (3,3 vezes), com uma diminuição em $C_{máximo}$ (26%) em relação ao atazanavir 400 mg uma vez ao dia na ausência de omeprazol (dias do estudo 1-6).

^oComparado com os dados históricos de atazanavir 400 mg QD, a administração de atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD aumentou os valores médios geométricos do atazanavir de $C_{máximo}$, AUC e C_{min} em 18%, 103% e 671%, respectivamente.

^pObserve que resultados semelhantes foram observados em estudos em que a administração de tenofovir e atazanavir foi separada por 12 horas.

^qProporção de atazanavir mais ritonavir mais tenofovir para atazanavir mais ritonavir. Atazanavir 300 mg mais ritonavir 100 mg resulta em maior exposição ao atazanavir do que atazanavir 400 mg (ver nota de rodapé o). Os valores médios geométricos dos parâmetros farmacocinéticos do atazanavir quando coadministrado com ritonavir e tenofovir foram: $C_{máximo}$ = 3190

ng/mL, AUC = 34459 ng·h/mL e C_{min} = 491 ng/mL. O estudo foi realizado em indivíduos infectados pelo HIV. NA = não disponível.

Tabela 12: Interações Medicamentosas: Parâmetros Farmacocinéticos para Medicamentos Coadministrados no Presença de atazanavir^{uma}

Coadministrado Medicamento	Coadministrado Medicamento Dose/Programação	atazanavir Dose/Programação	Razão (Intervalo de Confiança de 90%) da Farmacocinética do Medicamento Coadministrado Parâmetros com/sem atazanavir; Sem Efeito = 1,00		
			C _{máximo}	AUC	C _{min}
paracetamol	1 g BID, d 1-20 (n=10)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, 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 QD, d 7-11 (n=19) e d 19-23	400 mg QD, 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 TID, d 1-6, 25-31	300 mg QD/ ritonavir 100mg QD, d 10-31	0,93 (0,80, 1,08)	0,95 (0,87, 1,05)	0,82 (0,68, 0,98)
claritromicina	500 mg BID, d 7-10 (n=21) e d 18-21	400 mg QD, 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)
didanosina (ddI) (comprimidos tamponados) mais estavudina (d4T) ^b	ddI: 200 mg x 1 dose, d4T: 40 mg x 1 dose (n=31)	400 mg x 1 dose simultâneo com ddI e d4T (n=31)	ddI: 0,92 (0,84, 1,02) d4T: 1,08 (0,96, 1,22)	ddI: 0,98 (0,92, 1,05) d4T: 1,00 (0,97, 1,03)	N / D d4T: 1,04 (0,94, 1,16)
ddI (entérico- revestido [EC] cápsulas) ^c	400 mg d 1 (em jejum), d 8 (alimentado) (n=34)	400 mg QD, 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 (em jejum), d 19 (alimentado) (n=31)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, 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 QD, d 7-11 (n=28) e d 19-23	400 mg QD, d 1-11 (n=28)	1,98 (1,78, 2,19) desacetil- diltiazem:	2,25 (2,09, 2,16) desacetil- diltiazem:	2,42 (2,14, 2,73) desacetil- diltiazem:

			2,72 (2,44, 3,03)	2,65 (2,45, 2,87)	2.21 (2,02, 2,42)
etinilestradiol & noretindrona _d	Noretindrona (0,5 mg + etinil estradiol 0,035 mg) QD, d 1-29 (n=19)	400 mg QD, 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)
etinilestradiol & norgestimare	Norgestimato (0,180 mg) + etinil estradiol (0,035 mg) QD, d 1-28 (n=18), então Norgestimate (0,180 mg) + etinilestradiol (0,025 mg) QD, d 29-42(n=14)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 29-42 (n=14)	etinil estradiol: 0,84 (0,74, 0,95) 17-desacetil norgestimato: _g 1,68 (1,51, 1,88)	etinil estradiol: 0,81 (0,75, 0,87) 17-desacetil norgestimato: _g 1,85 (1,67, 2,05)	etinil estradiol: 0,63 (0,55, 0,71) 17-desacetil norgestimato: _g 2,02 (1,77, 2,31)
fluconazol	200 mg QD, d 1-10 (n=11) e 200 mg QD, d 11-20 (n=29)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 11-20 (n=29)	1,05 (0,99, 1,10)	1,08 (1,02, 1,15)	1,07 (1,00, 1,15)
metadona	Manutenção estável dose, d 1-15 (n=16)	400 mg QD, d 2-15 (n=16)	(R)-metadona _h 0,91 (0,84, 1,0) total: 0,85 (0,78, 0,93)	(R)-metadona _h 1,03 (0,95, 1,10) total: 0,94 (0,87, 1,02)	(R)-metadona _h 1.11 (1,02, 1,20) total: 1,02 (0,93, 1,12)
nevirapina _{eu j}	200 mg BID, d 1-23 (n=23)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 4-13, então 400mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 14-23 (n=23)	1,17 (1,09, 1,25) 1,21 (1,11, 1,32)	1,25 (1,17, 1,34) 1,26 (1,17, 1,36)	1,32 (1,22, 1,43) 1,35 (1,25, 1,47)
omeprazol _k	40 mg de dose única, d 7 e d 20 (n=16)	400 mg QD, d 1-12 (n=16)	1,24 (1,04, 1,47)	1,45 (1,20, 1,76)	N / D
rifabutina	300 mg QD, d 1-10 então 150 mg QD, d 11-20 (n=3)	600 mg QD, _{eu} d 11-20 (n=3)	1,18 (0,94, 1,48) 25-O-desacetil-rifabutina: 8,20 (5,90, 11,40)	2.10 (1,57, 2,79) 25-O-desacetil-rifabutina: 22.01 (15.97, 30.34)	3,43 (1,98, 5,96) 25-O-desacetil-rifabutina: 75,6 (30,1, 190,0)
	150 mg duas vezes semanalmente, d 1-15 (n=7)	300 mg QD/ritonavir 100	2,49 _m (2.03, 3.06)	1,48 _m (1,19, 1,84)	1,40 _m (1,05, 1,87)

		mg QD, d 1-17 (n=7)	25-O- desacetil- rifabutina: 7,77 (6,13, 9,83)	25-O- desacetil- rifabutina: 10,90 (8.14, 14.61)	25-O- desacetil- rifabutina: 11h45 (8.15, 16.10)
pitavastatina	4 mg QD por 5 dias	300 mg QD por 5 dias	1,60 (1,39, 1,85)	1,31 (1,23, 1,39)	N / D
rosiglitazona _n	4 mg dose única, d 1, 7, 17 (n=14)	400 mg QD, d 2- 7, depois 300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, 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)	N / D N / D
rosuvastatina	10 mg Dose única	300 mg QD/ ritonavir 100mg QD por 7 dias	17 vezes _o	13 vezes _o	N / D
saquinavir _p (suave cápsulas de gelatina)	1200 mg QD, d 1-13 (n=7)	400 mg QD, d 7-13 (n=7)	4,39 (3,24, 5,95)	5,49 (4,04, 7,47)	6,86 (5,29, 8,91)
telaprevir	^{750 mg a cada 8 horas} por 10 dias (n=14)	300 mg QD/ ritonavir 100mg QD por 20 dias (n=14)	0,79 (0,74, 0,84)	0,80 (0,76, 0,85)	0,85 (0,75, 0,98)
tenofovir _q	300 mg QD, d 9-16 (n=33) e d 24-30 (n=33)	400 mg QD, 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 QD, d 1-7 (pm) (n=14) d 25-34 (pm) (n=12)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 25-34 (am) (n=12) _r	1,34 (1,20, 1,51)	1,37 (1,30, 1,45)	1,29 (1,21, 1,36)
voriconazol (Assuntos com pelo último funcional Alelo CYP2C19)	200 mg BID, d 2-3, 22-30; 400 mg BID, d 1, 21 (n=20)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n=20)	0,90 (0,78, 1,04)	0,67 (0,58, 0,78)	0,61 (0,51, 0,72)
voriconazol (Assuntos sem um funcional alelo CYP2C19)	50 mg BID, d 2-3, 22-30; 100 mg BID, d 1, 21 (n=8)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, 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 de lamivudina + 300 mg de zidovudina BID, d 1-12 (n=19)	400 mg QD, d 7-12 (n=19)	lamivudina: 1,04 (0,92, 1,16) zidovudina: 1,05 (0,88, 1,24) zidovudina	lamivudina: 1,03 (0,98, 1,08) zidovudina: 1,05 (0,96, 1,14) zidovudina	lamivudina: 1.12 (1,04, 1,21) zidovudina: 0,69 (0,57, 0,84)

			glicuronídeo: 0,95 (0,88, 1,02)	glicuronídeo: 1,00 (0,97, 1,03)	zidovudina glicuronídeo: 0,82 (0,62, 1,08)
<p>^aOs dados fornecidos estão sob condições de alimentação, salvo indicação em contrário.</p> <p>^bTodos os medicamentos foram administrados em condições de jejum.</p> <p>^c400 mg ddi EC e atazanavir foram administrados juntamente com alimentos nos dias 8 e 19.</p> <p>^dApós normalização da dose de etinilestradiol 25 mcg com atazanavir em relação ao etinilestradiol 35 mcg sem atazanavir, a razão das médias geométricas (intervalos de confiança de 90%) para C_{máximo}, AUC e C_{min} foram 0,82 (0,73, 0,92), 1,06 (0,95, 1,17) e 1,35 (1,11, 1,63), respectivamente.</p> <p>^eApós normalização da dose de etinilestradiol 35 mcg com atazanavir/ritonavir em relação ao etinilestradiol 25 mcg sem atazanavir/ritonavir, a razão das médias geométricas (intervalos de confiança de 90%) para C_{máximo}, AUC e C_{min} foram 1,17 (1,03, 1,34), 1,13 (1,05, 1,22) e 0,88 (0,77, 1,00), respectivamente.</p> <p>^fTodos os indivíduos estavam em um período de introdução de 28 dias.</p> <p>^gO 17-desacetil norgestimato é o componente ativo do norgestimato.</p> <p>^h(R)-metadona é o isômero ativo da metadona.</p> <p>^euO estudo foi realizado em indivíduos infectados pelo HIV.</p> <p>^jOs indivíduos foram tratados com nevirapina antes da entrada no estudo.</p> <p>^kOmeprazol foi usado como uma sonda metabólica para CYP2C19. Omeprazol foi administrado 2 horas após atazanavir em Dia 7; e foi administrado sozinho 2 horas após uma refeição leve no dia 20.</p> <p>^euNão é a dose terapêutica recomendada de atazanavir.</p> <p>^mQuando comparado com rifabutina 150 mg QD sozinho d1-10 (n=14). Total de Rifabutina + 25-O-desacetil-rifabutina: AUC 2,19 (1,78, 2,69).</p> <p>ⁿRosiglitazona usada como substrato de sonda para CYP2C8.</p> <p>^oRazão média (com/sem medicamento coadministrado). ^findica um aumento na exposição à rosuvastatina.</p> <p>^pA combinação de atazanavir e saquinavir 1.200 mg QD produziu exposições diárias ao saquinavir semelhantes às valores produzidos pela dosagem terapêutica padrão de saquinavir a 1200 mg TID. No entanto, o C_{máximo} é cerca de 79% superior à dose padrão de saquinavir (cápsulas de gelatina mole) isoladamente a 1200 mg TID.</p> <p>^qObserve que resultados semelhantes foram observados em um estudo em que a administração de tenofovir e atazanavir foi separada por 12 horas.</p> <p>^rA administração de tenofovir e atazanavir foi separada temporalmente por 12 horas. NA = não disponível.</p>					

12.4 Microbiologia

Mecanismo de ação

Atazanavir: O atazanavir (ATV) é um azapeptídeo inibidor da protease (PI) do HIV-1. O composto inibe seletivamente o processamento específico do vírus de poliproteínas virais Gag e Gag-Pol em células infectadas com HIV-1, evitando assim a formação de vírions maduros.

Ritonavir: O ritonavir é um inibidor peptidomimético da protease do HIV-1. A inibição da protease do HIV torna a enzima incapaz de processar *ogag-pol* precursor de poliproteína que leva à produção de partículas imaturas de HIV não infecciosas.

Atividade antiviral em cultura celular

Atazanavir: O atazanavir exibe atividade anti-HIV-1 com uma concentração efetiva média de 50% (EC₅₀) na ausência de soro humano de 2 a 5 nM contra uma variedade de isolados laboratoriais e clínicos de HIV-1 cultivados em células mononucleares de sangue periférico, macrófagos, células CEM-SS e células MT-2. ATV tem

atividade contra vírus do subtipo A, B, C, D, AE, AG, F, G e J do HIV-1 em cultura de células. ATV tem atividade variável contra isolados de HIV-2 (1,9 a 32 nM), com EC₅₀ valores acima da CE₅₀ valores de isolados de falha. Estudos de atividade antiviral de combinação de duas drogas com ATV não mostraram antagonismo em cultura de células com NNRTIs (delavirdina, efavirenz e nevirapina), IPs (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir), NRTIs (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina e zidovudina), o inibidor de fusão do HIV-1, enfuvirtida, e dois compostos usados no tratamento de hepatites virais, adefovir e ribavirina, sem aumento da citotoxicidade.

Ritonavir:A atividade do ritonavir foi avaliada em linhagens de células linfoblastóides agudamente infectadas e em linfócitos do sangue periférico. A concentração do fármaco que inibe 50% (EC50) do valor da replicação viral variou de 3,8 a 153 nM dependendo do isolado de HIV-1 e das células empregadas. O valor médio de EC50 para isolados clínicos de baixa passagem foi de 22 nM (n = 13). Nas células MT4, o ritonavir demonstrou efeitos aditivos contra o HIV-1 em combinação com didanosina (ddI) ou zidovudina (ZDV). Estudos que mediram a citotoxicidade do ritonavir em várias linhagens celulares mostraram que mais de 20 µM foram necessários para inibir o crescimento celular em 50%, resultando em um índice terapêutico de cultura celular de pelo menos 1000.

Resistência

Em Cultura de Células:

Atazanavir: Isolados de HIV-1 com suscetibilidade diminuída ao ATV foram selecionados em cultura de células e obtidos de pacientes tratados com ATV ou atazanavir/ritonavir (ATV/RTV). Os isolados de HIV-1 com suscetibilidade reduzida de 93 a 183 vezes ao ATV de três cepas virais diferentes foram selecionados em cultura de células por 5 meses. As substituições nesses vírus HIV-1 que contribuíram para a resistência ao ATV incluem I50L, N88S, I84V, A71V e M46I. Também foram observadas alterações nos locais de clivagem da protease após a seleção do fármaco. Vírus recombinantes contendo a substituição I50L sem outras substituições principais de IP tiveram seu crescimento prejudicado e apresentaram maior suscetibilidade em cultura de células a outros IPs (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir). As substituições I50L e I50V produziram resistência seletiva ao ATV e amprenavir,

Ritonavir:A atividade do ritonavir foi avaliada em linhagens de células linfoblastóides agudamente infectadas e em linfócitos do sangue periférico. A concentração do fármaco que inibe 50% (EC50) do valor da replicação viral variou de 3,8 a 153 nM dependendo do isolado de HIV-1 e das células empregadas. O valor médio de EC50 para isolados clínicos de baixa passagem foi de 22 nM (n = 13). Nas células MT4, o ritonavir demonstrou efeitos aditivos contra o HIV-1 em combinação com didanosina (ddI) ou zidovudina (ZDV). Estudos que mediram a citotoxicidade do ritonavir em várias linhagens celulares mostraram que mais de 20 µM foram necessários para inibir o crescimento celular em 50%, resultando em um índice terapêutico de cultura celular de pelo menos 1000.

Estudos Clínicos de Pacientes Sem Tratamento: Comparação de Atazanavir Impulsionado por Ritonavir vs. Atazanavir Não Impulsionado: O estudo AI424-089 comparou atazanavir 300 mg uma vez ao dia com ritonavir 100 mg versus atazanavir 400 mg uma vez ao dia quando administrado com lamivudina e estavudina de liberação prolongada em pacientes infectados pelo HIV virgens de tratamento. Um resumo do número de falhas virológicas e isolados de falhas virológicas com resistência ao ATV em cada braço é mostrado na Tabela 13.

Tabela 13: Resumo de falhas virológicas uma semana 96 no Estudo AI424-089: Comparação de Ritonavir Atazanavir potenciado vs. Atazanavir não potenciado: doentes randomizados

	atazanavir 300 mg + ritonavir 100mg	atazanavir 400mg

	(n=95)	(n=105)
Falha virológica (≥50 cópias/mL) na Semana 96	15 (16%)	34 (32%)
Falha virológica com dados de genótipos e fenótipos	5	17
Isolamentos de falha virológica com resistência a ATV na semana 96	0/5 (0%) ^b	17/04 (24%) ^b
Isolamentos de falha virológica com emergência de I50L na semana 96 ^c	0/5 (0%) ^b	17/02 (12%) ^b
Isolados de falha virológica com resistência à lamivudina na semana 96	2/5 (40%) ^b	17/11 (65%) ^b
<p>^auma falha virológica inclui pacientes que nunca foram suprimidos até a Semana 96 e no estudo na Semana 96, tiveram rebote virológico ou descontinuaram devido à resposta insuficiente da carga viral.</p> <p>^bPorcentagem de Isolados de Falha Virológica com dados genotípicos e fenotípicos.</p> <p>^cA mistura de I50I/L surgiu em 2 outros pacientes tratados com ATV 400 mg. Nenhum dos isolados foi fenotipicamente resistente ao ATV.</p>		

Estudos Clínicos de Pacientes Virgens de Tratamento Recebendo Atazanavir 300 mg Com Ritonavir 100 mg: No estudo de Fase III AI424-138, uma análise genotípica e fenotípica tratada foi realizada em amostras de pacientes que apresentaram falha virológica (RNA do HIV-1 maior ou igual a 400 cópias/mL) ou descontinuaram antes de atingir a supressão no ATV/RTV (n=39; 9%) e LPV/RTV (n=39; 9%) até 96 semanas de tratamento. No braço ATV/RTV, um dos isolados de falha virológica teve uma diminuição de 56 vezes na suscetibilidade ao ATV emerge na terapia com o desenvolvimento de substituições associadas à resistência a IP L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I/V, e L90M. A substituição M184V associada à resistência a NRTI também surgiu no tratamento neste isolado conferindo resistência à emtricitabina. Dois isolados de falha virológica de ATV/RTV apresentaram resistência fenotípica de base ao ATV e substituições associadas à resistência de IP principal definidas pela IAS na linha de base. A substituição I50L surgiu no estudo em um desses isolados de falha e foi associada a uma diminuição de 17 vezes na suscetibilidade ao ATV da linha de base e o outro isolado de falha com resistência inicial ao ATV e as substituições de PI (M46M/I e I84I/V) tiveram IAS adicionais. As substituições principais de IP definidas (V32I, M46I e I84V) surgem no tratamento com ATV associadas a uma diminuição de 3 vezes na suscetibilidade ao ATV desde a linha de base. Cinco dos isolados de falha de tratamento no braço ATV/RTV desenvolveram resistência fenotípica à emtricitabina com o surgimento da substituição M184I (n=1) ou M184V (n=4) na terapia e nenhum desenvolveu resistência fenotípica ao tenofovir disoproxil. No braço LPV/RTV, um dos isolados de pacientes com falha virológica teve uma diminuição de 69 vezes na suscetibilidade ao LPV emergindo na terapia com o desenvolvimento de substituições de PI L10V, V11I, I54V, G73S e V82A, além das substituições de PI de linha de base L10L/I, V32I, I54I/V, A71I, G73G/S, V82V/A, L89V e L90M. Seis isolados de falha virológica de LPV/RTV desenvolveram a substituição M184V e resistência fenotípica à emtricitabina e dois desenvolveram resistência fenotípica ao tenofovir disoproxil.

Estudos Clínicos de Pacientes Experientes em Tratamento: Em estudos de pacientes com experiência em tratamento tratados com ATV ou ATV/RTV, a maioria dos isolados resistentes a ATV de pacientes que sofreram falha virológica desenvolveram substituições que foram associadas à resistência a vários IPs e apresentaram diminuição da suscetibilidade a vários IPs. As substituições de protease mais comuns a se desenvolver nos isolados virais de pacientes que falharam no tratamento com ATV 300 mg uma vez ao dia e RTV 100 mg uma vez ao dia (junto com tenofovir e um NRTI) incluíram V32I, L33F/V/I, E35D/G, M46I /L, I50L, F53L/V, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V e L89V/Q/M/T. Outras substituições que se desenvolveram no tratamento com ATV/RTV, incluindo E34K/A/Q, G48V, I84V, N88S/D/T e L90M, ocorreram em menos de 10% dos pacientes isolados. Geralmente, se múltiplas substituições de resistência a IP estavam presentes no vírus HIV-1 do paciente na linha de base, a resistência ao ATV desenvolveu-se através de substituições associadas à resistência a outros IPs e pode incluir o desenvolvimento da substituição I50L. A substituição de I50L foi detectada em pacientes com experiência em tratamento com falha virológica após tratamento de longo prazo. Alterações no local de clivagem da protease também surgiram no tratamento com ATV, mas sua presença não se correlacionou com o nível

de resistência do ATV.

Ritonavir: Isolados de HIV-1 com suscetibilidade reduzida ao ritonavir foram selecionados em cultura de células. A análise genotípica desses isolados mostrou mutações no gene da protease do HIV-1 levando a substituições de aminoácidos I84V, V82F, A71V e M46I. Alterações fenotípicas (n = 18) e genotípicas (n = 48) em isolados de HIV-1 de pacientes selecionados tratados com ritonavir foram monitoradas em estudos de fase I/II durante um período de 3 a 32 semanas. As substituições associadas à protease viral do HIV-1 em isolados obtidos de 43 pacientes parecem ocorrer de forma gradual e ordenada nas posições V82A/F/T/S, I54V, A71V/T e I36L, seguidas por combinações de substituições em um 5 posições de aminoácidos específicas adicionais (M46I/L, K20R, I84V, L33F e L90M). Dos 18 pacientes para os quais foram realizadas análises fenotípicas e genotípicas em vírus livre isolado do plasma, 12 mostraram suscetibilidade reduzida ao ritonavir em cultura de células. Todos os 18 pacientes possuíam uma ou mais substituições no gene da protease viral. A substituição V82A/F pareceu ser necessária, mas não suficiente para conferir resistência fenotípica. A resistência fenotípica foi definida como uma diminuição maior ou igual a 5 vezes na sensibilidade viral em cultura de células a partir da linha de base.

Resistência cruzada

Atazanavir: Foi observada resistência cruzada entre IPs. Análises fenotípicas e genotípicas de linha de base de isolados clínicos de ensaios clínicos de ATV de pacientes com experiência em IP mostraram que os isolados resistentes a múltiplos IPs eram resistentes a ATV. Mais de 90% dos isolados com substituições que incluíam I84V ou G48V eram resistentes ao ATV. Mais de 60% dos isolados contendo L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/L ou uma alteração em V82 foram resistentes ao ATV, e 38% dos isolados contendo uma substituição D30N além de outras alterações foram resistente ao ATV. Os isolados resistentes ao ATV também foram resistentes a outros IPs com mais de 90% dos isolados resistentes ao indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir e 80% resistentes ao amprenavir. Em pacientes com experiência em tratamento,

Ritonavir: Entre os inibidores de protease foi reconhecida resistência cruzada variável. Isolados em série de HIV-1 obtidos de seis pacientes durante a terapia com ritonavir mostraram uma diminuição na suscetibilidade ao ritonavir em cultura de células, mas não demonstraram uma diminuição concordante na suscetibilidade ao saquinavir em cultura de células quando comparados aos isolados basais correspondentes. No entanto, isolados de dois desses pacientes demonstraram diminuição da suscetibilidade ao indinavir em cultura de células (8 vezes). Isolados de 5 pacientes também foram testados para resistência cruzada ao amprenavir e nelfinavir; isolados de 3 pacientes tiveram uma diminuição na suscetibilidade ao nelfinavir (6 a 14 vezes), e nenhum ao amprenavir. A resistência cruzada entre o ritonavir e os inibidores da transcriptase reversa é improvável devido aos diferentes alvos enzimáticos envolvidos.

Análises de genótipo/fenótipo de linha de base e resultados virológicos

Atazanavir

A análise genotípica e/ou fenotípica do vírus da linha de base pode ajudar a determinar a suscetibilidade ao ATV antes do início da terapia com ATV/RTV. Uma associação entre a resposta virológica em 48 semanas e o número e tipo de substituições associadas à resistência primária a IP detectadas em isolados de HIV-1 basais de pacientes com experiência em antirretrovirais recebendo ATV/RTV uma vez ao dia ou lopinavir (LPV)/RTV duas vezes ao dia em um estudo AI424-045 é mostrado na Tabela 14.

No geral, tanto o número quanto o tipo de substituições de IP de linha de base afetaram as taxas de resposta em pacientes com experiência em tratamento. No grupo ATV/RTV, os pacientes tiveram taxas de resposta mais baixas quando 3 ou mais substituições de IP de linha de base, incluindo uma substituição na posição 36, 71, 77, 82 ou 90, estavam presentes em comparação com pacientes com 1 a 2 substituições de IP, incluindo uma dessas substituições.

Tabela 14: Resposta de RNA do HIV por número e tipo de substituição de PI de linha de base, anti-retroviral- Pacientes experientes no estudo AI424-045, análise conforme tratado

Número e tipo de substituições do PI de linha de base ^{uma}	Resposta Viroológica = RNA do HIV <400 cópias/mL ^b	
	ATV/RTV (n=110)	LPV/RTV (n=113)
3 ou mais substituições de PI primários, incluindo:		
D30N	75% (6/8)	50% (3/6)
M36I/V	19% (3/16)	33% (18/06)
M46I/L/T	24% (4/17)	23% (22/5)
I54V/L/T/M/A	31% (5/16)	31% (5/16)
A71V/T/I/G	34% (29/10)	39% (31/12)
G73S/A/C/T	14% (1/7)	38% (3/8)
V77I	47% (7/15)	44% (7/16)
V82A/F/T/S/I	29% (21/06)	27% (7/26)
I84V/A	11% (1/9)	33% (2/6)
N88D	63% (5/8)	67% (4/6)
L90M	10% (2/12)	44% (25/11)
Número de substituições de PI primários de linha de base^{uma}		
Todos os pacientes, como tratados	58% (64/110)	59% (67/113)
0-2 substituições de PI	75% (50/67)	75% (50/67)
3-4 substituições de PI	41% (14/34)	43% (28/12)
5 ou mais substituições de PI	0% (0/9)	28% (5/18)
^{uma} As substituições primárias incluem qualquer alteração em D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 e L90. ^b Os resultados devem ser interpretados com cautela porque os subgrupos foram pequenos. ^c Não havia dados suficientes (n inferior a 3) para as substituições de PI V32I, I47V, G48V, I50V e F53L.		

As taxas de resposta de pacientes com experiência antirretroviral no Estudo AI424-045 foram analisadas por fenótipo de linha de base (mudança na suscetibilidade na cultura de células em relação à referência, Tabela 15). As análises são baseadas em uma população selecionada de pacientes, com 62% dos pacientes recebendo um regime baseado em NNRTI antes da entrada no estudo, em comparação com 35% recebendo um regime baseado em IP. São necessários dados adicionais para determinar os pontos de quebra clinicamente relevantes para o atazanavir.

Tabela 15: Fenótipo de linha de base por desfecho, pacientes com experiência em antirretrovirais no estudo AI424-045, Análise Como Tratado

Fenótipo de linha de base ^{uma}	Resposta Viroológica = RNA HIV <400 cópias/mL ^b	
	ATV/RTV (n=111)	LPV/RTV (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)
<small>a</small> Suscetibilidade à mudança de dobra na cultura de células em relação à referência do tipo selvagem. <small>b</small> Os resultados devem ser interpretados com cautela porque os subgrupos foram pequenos.		

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade

Carcinogênese

Atazanavir:Estudos de carcinogenicidade de longo prazo em camundongos e ratos foram realizados com atazanavir por dois anos. No estudo com camundongos, foram encontrados aumentos relacionados à droga em adenomas hepatocelulares em fêmeas com 360 mg/kg/dia. A exposição sistêmica ao medicamento (AUC) no NOAEL (nenhum nível de efeito adverso observável) em mulheres (120 mg/kg/dia) foi 2,8 vezes e em homens (80 mg/kg/dia) foi 2,9 vezes maior do que em humanos na dose clínica (300 mg/dia de atazanavir potenciado com 100 mg/dia de ritonavir, doentes não grávidas). No estudo em ratos, nenhum aumento relacionado à droga na incidência de tumores foi observado em doses de até 1.200 mg/kg/dia, para as quais as AUCs foram 1,1 (machos) ou 3,9 (fêmeas) vezes aquelas medidas em humanos na dose clínica.

Ritonavir:Estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos foram realizados com ritonavir. Em camundongos machos, em níveis de 50, 100 ou 200 mg por kg por dia, houve um aumento dependente da dose na incidência de adenomas e adenomas e carcinomas combinados no fígado. Com base nas medições de AUC, a exposição na dose alta foi aproximadamente 0,3 vezes para homens que a exposição em humanos com a dose terapêutica recomendada (600 mg duas vezes ao dia). Não foram observados efeitos carcinogênicos em mulheres nas dosagens testadas. A exposição na dose alta foi de aproximadamente 0,6 vezes para as mulheres do que a exposição em humanos. Em ratos administrados em níveis de 7, 15 ou 30 mg por kg por dia, não houve efeitos carcinogênicos. Neste estudo, a exposição na dose alta foi de aproximadamente 6% da exposição em humanos com a dose terapêutica recomendada.

Mutagênese

Atazanavir:Atazanavir testou positivo em um *em vitro* teste de clastogenicidade utilizando linfócitos humanos primários, na ausência e presença de ativação metabólica. Atazanavir testou negativo no *em vitro* Ensaio de mutação reversa de Ames, *na Vivo* testes de micronúcleo e reparo de DNA em ratos, *ena Vivo* Teste de dano de DNA em duodeno de rato (ensaio do cometa).

Ritonavir:No entanto, o ritonavir foi negativo para atividade mutagênica ou clastogênica em uma bateria de *em vitro* *ena Vivo* ensaios incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana de Ames usando *S. typhimurium* e *E. coli*, o ensaio de linfoma de camundongo, o teste de micronúcleo de camundongo e ensaios de aberração cromossômica em linfócitos humanos.

Prejuízo da Fertilidade

Atazanavir: Nos níveis de exposição sistêmica ao medicamento (AUC) 0,9 (em ratos machos) ou 2,3 (em ratos fêmeas) vezes a dose clínica humana (300 mg/dia de atazanavir potencializado com 100 mg/dia de ritonavir) efeitos significativos no acasalamento, fertilidade, ou desenvolvimento embrionário inicial não foram observados.

Ritonavir: O ritonavir não produziu efeitos sobre a fertilidade em ratos com exposições de aproximadamente 40% (machos) e 60% (fêmeas) daquela alcançada com a dose terapêutica proposta. Dosagens mais altas não eram viáveis devido à toxicidade hepática.

14 ESTUDOS CLÍNICOS

14.1 Pacientes adultos sem terapia antirretroviral prévia

Estudo AI424-138: Um estudo de 96 semanas comparando a eficácia e segurança antiviral de atazanavir/ritonavir com lopinavir/ritonavir, cada um em combinação com uma dose fixa de tenofovir-emtricitabina em indivíduos virgens de tratamento infectados pelo HIV-1. Este estudo é um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, de 96 semanas, comparando atazanavir (300 mg uma vez ao dia) com ritonavir (100 mg uma vez ao dia) e lopinavir com ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia), cada um em combinação com tenofovir em dose fixa com emtricitabina (300/200 mg uma vez ao dia), em 878 pacientes tratados com antirretrovirais virgens de tratamento. Os pacientes tinham idade média de 36 anos (variação: 19 a 72), 49% eram caucasianos, 18% negros, 9% asiáticos, 23% hispânicos/mestiços/pardos e 68% eram do sexo masculino. A contagem mediana de células CD4+ plasmáticas da linha de base foi de 204 células/mm³ (intervalo: 2 a 810 células/mm³) e o nível médio de RNA do HIV-1 no plasma basal foi de 4,94 log₁₀ cópias/mL (intervalo: 2,60 a 5,88 log₁₀ cópias/ml). A resposta ao tratamento e os resultados até a Semana 96 são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Resultados do Tratamento até a Semana 96 (Estudo AI424-138)

Resultado	atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg (uma vez por dia) com tenofovir/emtricitabina (uma vez por dia) ^{uma} (n=441)	lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) com tenofovir/emtricitabina (uma vez por dia) ^{uma} (n=437)
	96 semanas	96 semanas
Respondente ^{b,c,d}	75%	68%
Falha virológica ^e	17%	19%
Rebote	8%	10%
Nunca suprimido até a semana 96	9%	9%
Morte	1%	1%
Descontinuado devido a evento adverso	3%	5%
Descontinuado por outros motivos ^r	4%	7%

^{uma} Como combinação de dose fixa: 300 mg de tenofovir, 200 mg de emtricitabina uma vez ao dia.
^b Os pacientes atingiram RNA HIV inferior a 50 cópias/mL na Semana 96. Roche Amplicor®, v1.5 ultrasensível ensaio.
^c Análise ITT pré-especificada na Semana 48 usando coorte aleatória: ATV/RTV 78% e LPV/RTV 76% [estimativa de diferença: 1,7% (intervalo de confiança de 95%: -3,8%, 7,1%)].

^aAnálise ITT pré-especificada na Semana 96 usando coorte aleatória: ATV/RTV 74% e LPV/RTV 68% [estimativa de diferença: 6,1% (intervalo de confiança de 95%: 0,3%, 12,0%)].
^eInclui rebote viral e falha em obter RNA do HIV confirmado inferior a 50 cópias/mL até a semana 96.
^fInclui perda de seguimento, desistência do paciente, descumprimento, violação de protocolo e outros motivos.

Ao longo de 96 semanas de terapia, a proporção de respondedores entre pacientes com altas cargas virais (ou seja, RNA HIV inicial maior ou igual a 100.000 cópias/mL) foi comparável para o atazanavir/ritonavir (165 de 223 pacientes, 74%) e lopinavir /ritonavir (148 de 222 pacientes, 67%) braços. Às 96 semanas, o aumento médio da linha de base na contagem de células CD4+ foi de 261 células/mm³ para o braço atazanavir/ritonavir e 273 células/mm³ para o braço lopinavir/ritonavir.

14.2 Pacientes adultos com terapia antirretroviral prévia

Estudo AI424-045: Atazanavir uma vez ao dia + ritonavir uma vez ao dia em comparação com atazanavir uma vez ao dia + saquinavir (cápsulas de gelatina mole) uma vez ao dia e comparado a lopinavir + ritonavir duas vezes ao dia, cada um em combinação com tenofovir + um NRTI. O estudo AI424-045 é um estudo multicêntrico, randomizado e em andamento que compara atazanavir (300 mg uma vez ao dia) com ritonavir (100 mg uma vez ao dia) e atazanavir (400 mg uma vez ao dia) com saquinavir cápsulas de gelatina mole (1200 mg uma vez ao dia) e para lopinavir + ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia), cada um em combinação com tenofovir e um NRTI, em 347 (de 358 randomizados) pacientes que apresentaram falência virológica em regimes HAART contendo IPs, NRTIs e NNRTIs. O tempo médio de exposição prévia aos antirretrovirais foi de 139 semanas para IPs, 283 semanas para NRTIs e 85 semanas para NNRTIs. A média de idade foi de 41 anos (variação: 24 a 74); 60% eram caucasianos e 78% eram do sexo masculino. A contagem média de células CD4+ na linha de base foi de 338 células/mm³ (intervalo: 14 a 1543 células/mm³) e o nível médio de RNA do HIV-1 no plasma basal foi de 4,4 log₁₀ cópias/mL (intervalo: 2,6 a 5,88 log₁₀ cópias/ml).

Os resultados do tratamento até a Semana 48 para os braços de tratamento com atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir são apresentados na Tabela 17. Atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir foram semelhantes para a medida de resultado de eficácia primária da diferença média de tempo na alteração da linha de base no nível de RNA do HIV. Este estudo não foi grande o suficiente para chegar a uma conclusão definitiva de que atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir são equivalentes na medida do resultado de eficácia secundária de proporções abaixo do limite inferior de detecção do RNA do HIV.

Tabela 17: Resultados do tratamento até a semana 48 no estudo AI424-045 (pacientes com Experiência Antirretroviral)

Resultado	atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg uma vez diariamente + tenofovir + 1 NRTI	lopinavir/ritonavir (400/100 mg) duas vezes diariamente + tenofovir + 1 NRTI	Diferença ^{uma} (atazanavir- lopinavir/ritonavir)
	(n=119)	(n=118)	(CI)
Mudança de RNA do HIV de Linha de base (log ₁₀ cópias/mL) ^b	- 1,58	- 1,70	+ 0,12 ^c (-0,17, 0,41)
CD4+ Alterar de Linha de base (células/mm ³) ^d	116	123	- 7 (-67, 52)
Porcentagem de Pacientes Respondendo ^e			
RNA do HIV <400 cópias/mL ^b	55%	57%	- 2,2% (-14,8%, 10,5%)

RNA do HIV <50 cópias/mL ^b	38%	45%	- 7,1% (-19,6%, 5,4%)
<p>^auma Diferença média de tempo até a Semana 48 para RNA do HIV; Semana 48 diferença nas porcentagens de RNA do HIV e alterações médias de CD4+, atazanavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir; IC = intervalo de confiança de 97,5% para alteração no RNA do HIV; intervalo de confiança de 95% caso contrário.</p> <p>^bRoche Amplicor® Ensaio HIV-1 Monitor™, versão de teste 1.5.</p> <p>^cMedida de resultado de eficácia primária definida por protocolo.</p> <p>^dCom base em doentes com medições de contagem de células CD4+ na linha de base e na Semana 48 (atazanavir/ritonavir, n=85; lopinavir/ritonavir, n=93).</p> <p>^eOs pacientes alcançaram e mantiveram RNA de HIV-1 confirmado inferior a 400 cópias/mL (menos de 50 cópias/mL) até a semana 48.</p>			

Nenhum paciente no braço de tratamento com atazanavir/ritonavir e três pacientes no braço de tratamento com lopinavir/ritonavir apresentaram um novo evento de Categoria C do CDC durante o estudo.

14.3 Pacientes Pediátricos

A avaliação da farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia do atazanavir é baseada em dados do ensaio clínico multicêntrico, aberto, realizado em pacientes de 3 meses a 21 anos de idade. Neste estudo, 193 pacientes (86 sem experiência em antirretrovirais e 107 com experiência em antirretrovirais) receberam atazanavir uma vez ao dia, com ou sem ritonavir, em combinação com dois NRTIs.

Cento e cinco pacientes (6 a menos de 18 anos de idade) tratados com a formulação em cápsula de atazanavir, com ou sem ritonavir, foram avaliados. Usando uma análise ITT, as proporções globais de pacientes virgens de tratamento antirretroviral e pacientes com experiência com HIV RNA inferior a 400 cópias/mL na Semana 96 foram de 51% (22/43) e 34% (21/62), respectivamente. As proporções globais de pacientes virgens de tratamento e com experiência em antirretrovirais com RNA HIV inferior a 50 cópias/mL na Semana 96 foram de 47% (20/43) e 24% (15/62), respectivamente. O aumento mediano da linha de base na contagem absoluta de CD4 em 96 semanas de terapia foi de 335 células/mm³ em pacientes virgens de antirretrovirais e 220 células/mm³ em pacientes com experiência em antirretrovirais.

16 COMO FORNECIDO/ARMAZENAGEM E MANUSEIO

Os comprimidos de atazanavir e ritonavir contêm 300 mg de atazanavir e 100 mg de ritonavir. Os comprimidos são comprimidos revestidos por película de cor amarela em forma de cápsula, biconvexos, gravados com "SVN" numa das faces e lisos na outra.

Eles são embalados da seguinte forma:

Frascos de HDPE de 30 comprimidos com dessecante, selo de indução e tampas não resistentes a crianças (NDC 69097-633-01).

Caixas de dose unitária de 100 comprimidos contendo 10 blisters de alumínio-alumínio; cada cartão contendo 10 comprimidos individuais (NDC 69097-633-21).

Armazenar abaixo de 30°C (86°F).

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO DO PACIENTE Consulte a rotulagem do paciente aprovada pela FDA (Informações do paciente)

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos não são uma cura para a infecção pelo HIV e os pacientes podem continuar a apresentar

doenças associadas à infecção pelo HIV-1, incluindo infecções oportunistas.

Os pacientes devem ser aconselhados a evitar fazer coisas que possam espalhar a infecção pelo HIV-1 para outras pessoas.

- **Não compartilhe agulhas ou outros equipamentos de injeção.**
- **Não compartilhe itens pessoais que possam conter sangue ou fluidos corporais, como escovas de dentes e lâminas de barbear.**
- **Não faça nenhum tipo de sexo sem proteção.** Sempre pratique sexo seguro usando um preservativo de látex ou poliuretano para diminuir a chance de contato sexual com sêmen, secreções vaginais ou sangue.
- **Não amamente.** Não se sabe se Atazanavir e Ritonavir Comprimidos podem ser passados para o seu bebê através do leite materno e se pode ser prejudicial para o seu bebê. Além disso, as mães com HIV-1 não devem amamentar porque o HIV-1 pode ser passado para o bebê no leite materno.

Instruções de dosagem

Os pacientes devem ser informados de que reduções sustentadas no RNA do HIV no plasma foram associadas a um risco reduzido de progressão para AIDS e morte. Os pacientes devem permanecer sob os cuidados de um médico durante o uso de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos. Os pacientes devem ser aconselhados a tomar Atazanavir + Ritonavir Comprimidos com alimentos todos os dias e tomar outra terapia antirretroviral concomitante conforme prescrito. O sulfato de atazanavir e os comprimidos de Ritonavir devem sempre ser usados em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. Os pacientes não devem alterar a dose ou descontinuar a terapia sem consultar seu médico. Se uma dose de Atazanavir + Ritonavir Comprimidos for esquecida, os pacientes devem tomar a dose o mais rápido possível e depois retornar ao seu esquema normal. No entanto, se uma dose for omitida, o paciente não deve dobrar a próxima dose.

Interações medicamentosas

Os comprimidos de Atazanavir e Ritonavir podem interagir com alguns medicamentos; portanto, os pacientes devem ser aconselhados a relatar ao seu médico o uso de qualquer outra prescrição, medicação sem receita médica ou produtos à base de plantas, particularmente a erva de São João.

Pacientes recebendo um inibidor de PDE5 e Atazanavir e Ritonavir Comprimidos devem ser avisados de que podem ter um risco aumentado de eventos adversos associados ao inibidor de PDE5, incluindo hipotensão, síncope, distúrbios visuais e priapismo, e devem relatar imediatamente qualquer sintoma ao seu médico.

Os pacientes devem ser informados de que REVATIO®(sildenafil) (usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar) é contraindicado com Atazanavir e Ritonavir Comprimidos e que ajustes de dose são necessários quando Atazanavir e Ritonavir Comprimidos é usado com CIALIS®(tadalafil), LEVITRA®(vardenafila) ou VIAGRA® (sildenafil) (usado para tratar a disfunção erétil), ou ADCIRCA®(tadalafil) (usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar).

Se estiverem recebendo contraceptivos hormonais à base de estrogênio, pode ser necessário um ajuste de dose do contraceptivo oral, ou medidas contraceptivas adicionais ou alternativas devem ser usadas durante a terapia com Atazanavir e Ritonavir Comprimidos.

Anormalidades de condução cardíaca

Os pacientes devem ser informados de que os comprimidos de Atazanavir e Ritonavir podem produzir alterações no eletrocardiograma (por exemplo, prolongamento do PR). Os pacientes devem consultar seu médico se apresentarem sintomas como tontura, tontura, ritmo cardíaco anormal ou perda de consciência.

Irritação na pele

Os pacientes devem ser informados de que erupções cutâneas leves sem outros sintomas foram relatadas com o uso de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos. Os pacientes devem ser aconselhados a entrar em contato com seu médico para determinar se o tratamento deve ser continuado ou se um regime antirretroviral alternativo deve ser usado. Houve alguns relatos de reações cutâneas graves (por exemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e erupções cutâneas tóxicas). Pacientes que desenvolvem sinais ou sintomas de reações cutâneas graves ou reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitado a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada por um ou mais dos seguintes: febre, mal-estar geral, dores musculares ou articulares, bolhas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatia,

Hiperbilirrubinemia

Os pacientes devem ser informados de que ocorreram elevações assintomáticas da bilirrubina indireta em pacientes recebendo Atazanavir e Ritonavir Comprimidos. Isso pode ser acompanhado por amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos e terapia antirretroviral alternativa pode ser considerada se o paciente tiver problemas estéticos.

Redistribuição de gordura

Os pacientes devem ser informados de que pode ocorrer redistribuição ou acúmulo de gordura corporal em pacientes recebendo terapia antirretroviral incluindo inibidores da protease e que a causa e os efeitos a longo prazo dessas condições na saúde não são conhecidos no momento. Não se sabe se o uso prolongado de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos resultará em menor incidência de lipodistrofia do que com outros inibidores da protease.

Reações Hepáticas

Doença hepática pré-existente, incluindo hepatite B ou C, pode piorar com o uso de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos. Isso pode ser visto como piora das elevações das transaminases ou descompensação hepática. Os pacientes devem ser avisados de que seus testes de função hepática precisarão ser monitorados de perto, especialmente durante os primeiros meses de tratamento, e que devem notificar seu médico se desenvolverem sinais e sintomas de agravamento da doença hepática, incluindo perda de apetite, dor abdominal, icterícia e coceira na pele.

Pancreatite

Pancreatite, incluindo algumas fatalidades, foi observada em pacientes recebendo Atazanavir e ritonavir. Seus pacientes devem informá-lo sobre sinais e sintomas (náuseas, vômitos e dor abdominal) que podem ser sugestivos de pancreatite.

Elevações de Lipídios

O tratamento com a terapia com Atazanavir e Ritonavir Comprimidos pode resultar em aumentos na concentração de

colesterol total e triglicerídeos.

Diabetes Mellitus/Hiperglicemia

Foram notificados novos aparecimentos de diabetes ou exacerbação de diabetes mellitus e hiperglicemia pré-existentes. Atazanavir e Ritonavir Comprimidos. Os pacientes devem ser aconselhados a notificar seu médico se desenvolverem sinais e sintomas de diabetes mellitus, incluindo micção frequente, sede excessiva, fome extrema ou perda de peso incomum e/ou aumento de açúcar no sangue enquanto estiverem tomando Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, pois podem exigir uma dose de mudança no tratamento do diabetes ou novo tratamento.

Síndrome de Reconstituição Imune

A síndrome de reconstituição imune foi relatada em pacientes infectados pelo HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo atazanavir e ritonavir.

Nefrolitíase e colelitíase

Os doentes devem ser informados de que foram notificados cálculos renais e/ou cálculos biliares com a utilização de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos. Alguns pacientes com cálculos renais e/ou cálculos biliares necessitaram de hospitalização para tratamento adicional e alguns tiveram complicações. A descontinuação de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos pode ser necessária como parte do tratamento médico desses eventos adversos.

Hemofilia

Pacientes com hemofilia podem apresentar sangramento aumentado quando tratados com inibidores da protease.

Isenção de responsabilidade: Outras marcas listadas são marcas registradas de seus respectivos proprietários e não são marcas comerciais da Cipla Limited.

Fabricado por:

Cipla Ltda.
Lote N° A – 42 (Unidade II), MIDC,
Patalganga, Distrito Raigad,
Maharashtra,
Código PIN: 410 220.
Índia.

Revisado:10/2017

Informação do paciente

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg

Leia as informações do paciente que acompanham os comprimidos de Atazanavir e Ritonavir, 300 mg/100 mg antes de começar a usá-lo e sempre que receber um reabastecimento. Pode haver novas informações. Este folheto fornece um resumo sobre Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg e não inclui tudo o que há para saber sobre o seu medicamento. Esta informação não substitui a conversa com seu médico sobre sua condição médica ou tratamento.

O que é Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg?

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg é um medicamento de prescrição utilizado com outros medicamentos anti-HIV para tratar pessoas com 6 anos de idade ou mais e com peso mínimo de 35 kg que estão infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O HIV é o vírus que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O atazanavir e o ritonavir são o tipo de medicamento anti-HIV denominado inibidores da protease. A infecção pelo HIV destrói as células CD4+ (T), que são importantes para o sistema imunológico. O sistema imunológico ajuda a combater a infecção. Após a destruição de um grande número de células (T), desenvolve-se a AIDS. O atazanavir e o ritonavir ajudam a bloquear a protease do HIV, uma enzima necessária para a multiplicação do vírus HIV. O atazanavir e o ritonavir podem diminuir a carga do vírus HIV no sangue, ajudar o corpo a manter o suprimento de células CD4+ (T),

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg curam HIV ou AIDS?

Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg não curam a infecção por HIV ou AIDS e você pode continuar a ter doenças associadas à infecção por HIV-1, incluindo infecções oportunistas. Você deve permanecer sob os cuidados de um médico ao usar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg.

Evite fazer coisas que possam espalhar a infecção pelo HIV-1.

- **Não compartilhe agulhas ou outros equipamentos de injeção.**
- **Não compartilhe itens pessoais que possam conter sangue ou fluidos corporais, como escovas de dentes e lâminas de barbear.**
- **Não faça nenhum tipo de sexo sem proteção.** Sempre pratique sexo seguro usando um preservativo de látex ou poliuretano para diminuir a chance de contato sexual com sêmen, secreções vaginais ou sangue.

Quem não deve tomar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg?

Não tome Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg se:

- **está tomando certos medicamentos**(Consulte "Que informações importantes devo saber sobre a toma de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg com outros medicamentos?") Podem ocorrer efeitos secundários graves com risco de vida ou morte. Antes de tomar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg, informe o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar ou planeia tomar. Estes incluem outros medicamentos prescritos e não prescritos, vitaminas e suplementos de ervas.
- **é alérgico ao atazanavir, ritonavir ou a qualquer um dos ingredientes do comprimido.** Os ingredientes ativos são atazanavir e ritonavir. Consulte o final deste folheto para obter uma lista completa dos ingredientes do Atazanavir e

Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg. Informe o seu médico se achar que teve uma reação alérgica a qualquer um destes ingredientes.

O que devo dizer ao meu médico antes de tomar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg?

Informe o seu prestador de cuidados de saúde:

- **Se você está grávida ou planeja engravidar.** Não se sabe se Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg podem prejudicar o feto. As mulheres grávidas sentiram efeitos secundários graves quando tomaram Atazanavir e Ritonavir Comprimidos com outros medicamentos para o VIH chamados análogos de nucleósidos. Você e seu médico precisarão decidir se Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg é adequado para você. Se tomou Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg durante a gravidez, o seu médico ou profissional de saúde pode solicitar visitas regulares para monitorizar o desenvolvimento do seu filho. Essas visitas podem incluir exames de sangue e outros testes de diagnóstico.
- **Depois que seu bebê nascer,** informe o seu médico se a pele do seu bebê ou a parte branca dos seus olhos ficarem amarelas.
- **Se você está amamentando. Não amamente.** Não se sabe se o atazanavir e o ritonavir podem ser passados para o seu bebê através do leite materno e se podem prejudicar o seu bebê. Além disso, mães com HIV-1 não devem amamentar porque o HIV-1 pode ser passado para o bebê no leite materno.
- **Se você tem problemas de fígado ou está infectado com o vírus da hepatite B ou C.** Consulte “Quais são os possíveis efeitos colaterais dos comprimidos de Atazanavir e Ritonavir, 300 mg/100 mg?”
- **Se você tem doença renal em estágio terminal** tratados com hemodiálise.
- **Se você tem diabetes.** Consulte “Quais são os possíveis efeitos colaterais dos comprimidos de Atazanavir e Ritonavir, 300 mg/100 mg?”
- **Se você tem hemofilia.** Consulte “Quais são os possíveis efeitos colaterais dos comprimidos de Atazanavir e Ritonavir, 300 mg/100 mg?”
- **Se você tem problema de coração.**
- **Sobre todos os medicamentos que você toma** incluindo medicamentos prescritos e não prescritos, vitaminas e suplementos de ervas. Mantenha uma lista de seus medicamentos com você para mostrar ao seu médico. Para mais informações, consulte “Que informações importantes devo saber sobre tomar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg com outros medicamentos?” e “Quem não deve tomar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg?” Alguns medicamentos podem causar efeitos colaterais graves se tomados com Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg.

Como devo tomar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg?

- **Tome os comprimidos de atazanavir e ritonavir uma vez por dia exatamente como indicado pelo seu médico.**
- **Sempre tome os comprimidos de atazanavir e ritonavir com alimentos** (uma refeição ou lanche) para ajudá-lo a funcionar melhor. Tome os comprimidos de atazanavir e ritonavir à mesma hora todos os dias.
- Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não mastigados, partidos ou esmagados.

- **Se estiver a tomar antiácidos ou didanosina**, tome Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg comprimido 2 horas antes ou 1 hora depois destes medicamentos.
- **Se estiver a tomar medicamentos para a indigestão, azia, ou úlceras como nizatidina, famotidina, cimetidina, ranitidina, rabeprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, ou pantoprazol**, fale com o seu prestador de cuidados de saúde.
- **Não altere sua dose ou pare de tomar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg sem primeiro falar com seu médico.** É importante ficar sob os cuidados de um profissional de saúde enquanto estiver tomando comprimidos de atazanavir e ritonavir.
- **Quando o seu suprimento de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg começa a diminuir**, obtenha mais do seu médico ou farmácia. É importante não esgotar os comprimidos de atazanavir e ritonavir. A quantidade de HIV no seu sangue pode aumentar se o medicamento for interrompido por um curto período de tempo.
- **Se falhar uma dose de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg**, tome-o assim que possível e, em seguida, tome a próxima dose programada no horário normal. Se, no entanto, faltarem 6 horas para a próxima dose, não tome a dose esquecida. Espere e tome a próxima dose no horário normal. Não duplique a próxima dose. **É importante que você não perca nenhuma dose do comprimido de atazanavir ritonavir ou de seus outros medicamentos anti-HIV.**
- **Se tomar mais do que a dose prescrita de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg**, ligue imediatamente para o seu médico ou centro de controle de intoxicações ou vá para a sala de emergência do hospital mais próximo imediatamente.

Quais são os possíveis efeitos colaterais de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg?

A seguinte lista de efeitos colaterais **é não** completo. Relate quaisquer sintomas novos ou contínuos ao seu médico. Se você tiver dúvidas sobre os efeitos colaterais, pergunte ao seu médico. Seu médico pode ajudá-lo a gerenciar esses efeitos colaterais.

Consulte “Que informações importantes devo saber ao tomar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg com outros medicamentos?”.

Os seguintes efeitos colaterais foram relatados:

- **erupção cutânea leve**(vermelhidão e comichão) sem outros sintomas, por vezes, mais frequentemente nas primeiras semanas após o início do medicamento. As erupções geralmente desaparecem dentro de 2 semanas sem alteração no tratamento. Informe o seu médico se ocorrer erupção cutânea.
- **erupção cutânea grave**:A erupção cutânea pode se desenvolver em associação com outros sintomas que podem ser graves e potencialmente causar a morte.

Se você desenvolver uma erupção cutânea com qualquer um dos seguintes sintomas, pare de usar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg e ligue para o seu médico imediatamente:

- falta de ar
- mal-estar geral ou sintomas “semelhantes à gripe”
- febre
- dores musculares ou articulares
- conjuntivite (olhos vermelhos ou inflamados, como “olho rosa”)
- bolhas

- aftas
- inchaço do seu rosto

- **amarelecimento da pele ou dos olhos.** Estes efeitos podem ser devidos a aumentos nos níveis de bilirrubina no sangue (a bilirrubina é produzida pelo fígado). Embora esses efeitos possam não causar danos ao fígado, pele ou olhos, ligue imediatamente para o seu médico se a pele ou a parte branca dos olhos ficarem amarelas.
- **uma alteração na forma como o seu coração bate (alteração do ritmo cardíaco) ou alterações na atividade elétrica do seu coração denominada prolongamento PR.** Ligue para o seu médico imediatamente se tiver tonturas, vertigens, sensação de desmaio ou desmaio e batimentos cardíacos anormais. Estes podem ser sintomas de um problema cardíaco.

- **diabetes e açúcar elevado no sangue (hiperglicemia)** alguns doentes a tomar medicamentos inibidores da protease, como o atazanavir e o ritonavir, podem ter níveis elevados de açúcar no sangue, desenvolver diabetes ou a sua diabetes pode piorar. Alguns pacientes tinham diabetes antes de tomar inibidores de protease, enquanto outros não. Alguns pacientes podem precisar de mudanças em seus medicamentos para diabetes.
- **doença hepática.** doença hepática, incluindo hepatite B ou C, sua doença hepática pode piorar quando você toma medicamentos anti-HIV como atazanavir e ritonavir. Algumas pessoas que tomam ritonavir em combinação com outros medicamentos anti-HIV desenvolveram problemas hepáticos que podem ser fatais. O seu médico deve fazer análises regulares ao sangue durante o tratamento combinado com atazanavir e ritonavir. Se você tem infecção crônica por hepatite B ou C, seu médico deve verificar seus exames de sangue com mais frequência porque você tem uma chance maior de desenvolver problemas no fígado. Informe o seu médico se tiver algum dos seguintes sinais e sintomas de problemas no fígado:
 - perda de apetite
 - dor ou sensibilidade no lado direito abaixo das costelas
 - amarelecimento da pele ou do branco dos olhos
 - comichão na pele
- **pedras nos rins** foram relatados em pacientes tomando atazanavir. Se desenvolver sinais ou sintomas de pedras nos rins (dor no lado, sangue na urina, dor ao urinar) informe o seu médico imediatamente.
- **distúrbios da vesícula biliar** (que podem incluir cálculos biliares e inflamação da vesícula biliar) foram relatados em pacientes tomando comprimidos de atazanavir e ritonavir. Se desenvolver sinais ou sintomas de cálculos biliares (dor na parte superior direita ou média do estômago, febre, náuseas e vômitos ou amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos), informe o seu médico imediatamente.
- **inchaço do pâncreas (pancreatite).** Os comprimidos de atazanavir e ritonavir podem causar problemas graves no pâncreas, que podem levar à morte. Informe o seu médico imediatamente se tiver sinais ou sintomas de pancreatite, tais como:
 - Náusea
 - Vômito
 - dor de estômago (abdominal)
- **alguns pacientes com hemofilia** têm problemas de sangramento aumentados com inibidores da protease como atazanavir e ritonavir.
- **alterações na gordura corporal.** Essas alterações podem incluir um aumento da quantidade de gordura na parte superior das costas e pescoço (“corcova de búfalo”), mama e ao redor do tronco. A perda de gordura das pernas, braços e rosto também pode acontecer. A causa e os efeitos a longo prazo dessas condições na saúde não são conhecidos no momento.
- **síndrome de reconstituição imune.** Podem ocorrer alterações no seu sistema imunitário quando começa a tomar medicamentos para o VIH. Seu sistema imunológico pode ficar mais forte e começar a combater infecções que

esteve escondido em seu corpo por muito tempo. Ligue para o seu médico imediatamente se começar a ter novos sintomas após iniciar o medicamento para o HIV. Em alguns pacientes com infecção avançada pelo HIV (AIDS) e histórico de infecção oportunista, sinais e sintomas de inflamação de infecções anteriores podem ocorrer logo após o início do tratamento anti-HIV.

- **Aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos.** O tratamento com comprimidos de atazanvir e ritonavir pode aumentar os seus níveis sanguíneos de colesterol e triglicéridos. O seu médico deve fazer análises ao sangue antes de iniciar o tratamento com os comprimidos de atazanvir e ritonavir e regularmente para verificar se existe um aumento dos seus níveis de colesterol e triglicéridos.
- **Reações alérgicas.** Às vezes, essas reações alérgicas podem se tornar graves e exigir tratamento em um hospital. Você deve ligar para o seu médico imediatamente se desenvolver uma erupção cutânea. Pare de tomar **Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg** e procure ajuda médica imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas de uma reação alérgica grave:
 - Problemas respiratórios
 - chiado
 - tontura ou desmaio
 - aperto na garganta ou rouquidão
 - batimentos cardíacos rápidos ou batimentos no peito (taquicardia)
 - sudorese
 - inchaço do rosto, lábios ou língua
 - dores musculares ou articulares
 - bolhas ou lesões na pele
 - feridas ou úlceras na boca

Outros efeitos colaterais comuns dos comprimidos de atazanavir e ritonavir tomados com outros medicamentos anti-HIV incluem náusea; dor de cabeça; dor de estômago; vômito; diarreia; depressão; febre; tontura; problemas para dormir; dormência, formigamento ou queimação das mãos ou pés ou ao redor dos lábios; dor muscular; sentir-se fraco ou cansado; irritação na pele; e dor no estômago superior e inferior (abdômen).

Que informações importantes devo saber ao tomar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg com outros medicamentos?

Não tome Atazanavir + Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg se estiver a tomar os seguintes medicamentos (informe o seu médico sobre todos os medicamentos que toma). Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg pode causar efeitos colaterais graves, com risco de vida ou morte quando usado com esses medicamentos.

- Medicamentos de ergot: diidroergotamina, ergonovina, ergotamina e metilergonovina, como maleato de ergotrato e outros (usados para enxaquecas).
- Pimozida (usado para o transtorno de Tourette).
- Cisaprida (usado para certos problemas estomacais).
- Triazolam (usado para insônia).
- Midazolam (usado para sedação), quando tomado por via oral.
- Lurasidona
- Amiodarona, dronedarona, flecainde, propafenona ou quinidina
- Colchicina, se tiver problemas renais e/ou hepáticos

Não tome os seguintes medicamentos com Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg por causa de possíveis efeitos colaterais graves:

- Irinotecano, usado para câncer.
- Indinavir, usado para infecção pelo HIV. Tanto o atazanavir quanto o indinavir às vezes causam aumento dos níveis de bilirrubina no sangue.
- Medicamentos para baixar o colesterol lovastatina ou sinvastatina.
- Alfuzosina, usado para tratar o aumento benigno da próstata.
- Sildenafil, usado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Não tome os seguintes medicamentos com Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg porque podem diminuir a quantidade de atazanavir no sangue. Isso pode levar a um aumento da carga viral do HIV. A resistência ao atazanavir ou a resistência cruzada a outros medicamentos para o HIV podem desenvolver:

- Rifampicina (usado para tuberculose).
- Erva de São João (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas vendido como suplemento dietético ou produtos que contenham erva de São João.
- Nevirapina, usada para infecção pelo HIV.

Os seguintes medicamentos não são recomendados com Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg:

- Salmeterol e salmeterol com fluticasona, usados para tratar asma, enfisema/doença pulmonar obstrutiva crônica também conhecida como DPOC.
- Voriconazol, usado para tratar infecções fúngicas.
- Boceprevir, usado para tratar a infecção crônica por hepatite C em adultos.

Os seguintes medicamentos podem exigir que seu médico monitore sua terapia mais de perto (para alguns medicamentos, pode ser necessária uma alteração na dose ou no esquema posológico):

- Tadalafil, vardenafil ou sildenafil, usados para tratar a disfunção erétil. O atazanavir pode aumentar as chances de efeitos colaterais graves que podem ocorrer com Tadalafil, vardenafil ou sildenafil. Não use Tadalafil, vardenafil ou sildenafil enquanto estiver tomando atazanavir, a menos que seu médico lhe diga que está tudo bem.
- Tadalafil ou bosentana, usados no tratamento da hipertensão arterial pulmonar.
- Atorvastatina ou rosuvastatina. Existe uma maior probabilidade de efeitos secundários graves se tomar atazanavir com este medicamento para baixar o colesterol.
- Medicamentos para ritmo cardíaco anormal: amiodarona, lidocaína, quinidina
- Rifabutina, um antibiótico usado para tratar a tuberculose.
- Bedaquilina
- Buprenorfina ou buprenorfina/naloxona, usada para tratar a dor e dependência de analgésicos narcóticos.
- Bepridil, usado para dor no peito.
- Varfarina.
- Antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina, desipramina, doxepina, trimipramina, imipramina ou protriptilina.

- Medicamentos para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos: ciclosporina, sirolimus ou tacrolimus.
- O antidepressivo trazodona.
- O antipsicótico quetiapina.
- Propionato de fluticasona, administrado por via nasal ou inalado para tratar sintomas alérgicos ou asma. O seu médico pode optar por não mantê-lo em fluticasona.
- Colchicina, usada para prevenir ou tratar a gota ou tratar a febre familiar do Mediterrâneo.

Os seguintes medicamentos podem requerer uma alteração na dose ou esquema de doses de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg ou do outro medicamento:

- Saquinavir.
- Ritonavir.
- Efavirenz.
- Antiácidos ou medicamentos tamponados.
- Didanosina.
- Fumarato de tenofovir desopoxila.
- Rifabutina.
- Bloqueadores dos canais de cálcio como diltiazem, verapamil e outros.
- Claritromicina.
- Medicamentos para indigestão, azia ou úlceras, como nizatidina, famotidina, cimetidina ou ranitidina.
- Medicamentos antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital ou lamotrigina.

Converse com seu médico sobre a escolha de um método eficaz de contracepção. Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg podem afetar a segurança e eficácia de contraceptivos hormonais, como pílulas anticoncepcionais ou o adesivo contraceptivo. Os contraceptivos hormonais não previnem a propagação do HIV para outras pessoas.

Lembrar:

1. **Conheça todos os medicamentos que toma.**
2. **Informe o seu médico sobre todos os medicamentos que toma.**
3. **Não inicie um novo medicamento sem falar com seu médico.**

Como devo armazenar Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg?

- Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg devem ser armazenados em temperatura ambiente abaixo de 30 °C (86 °F). **Fazernão** guarde este medicamento em um local úmido, como um armário de remédios do banheiro ou perto da pia da cozinha.
- Mantenha seu medicamento em um recipiente bem fechado.
- Não é recomendada a exposição deste produto a alta umidade fora do recipiente hermético original ou equivalente da USP (150 ml ou menos) por mais de 2 semanas.
- Mantenha todos os medicamentos sempre fora do alcance de crianças e animais de estimação. Não guarde medicamentos que estejam

desatualizado ou que você não precisa mais. Descarte os medicamentos não utilizados por meio de programas comunitários de descarte, quando disponíveis, ou coloque Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg em um recipiente fechado e irreconhecível no lixo doméstico.

Informações gerais sobre Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg

Não aceite se o selo sobre a abertura da garrafa estiver quebrado ou faltando. Este medicamento foi prescrito para a sua condição particular. Não use Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg para outra condição. Não dê Atazanavir e Ritonavir Comprimidos 300 mg/100 mg a outras pessoas, mesmo que tenham os mesmos sintomas que você. Pode prejudicá-los. **Mantenha Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg e todos os medicamentos fora do alcance de crianças e animais de estimação.**

Este resumo não inclui tudo o que há para saber sobre Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg. Às vezes, medicamentos são prescritos para condições que não são mencionadas nos folhetos informativos do paciente. Lembre-se de que nenhum resumo escrito pode substituir uma discussão cuidadosa com seu médico. Se você quiser mais informações, fale com seu médico ou acesse www.cipla.com ou ligue para 1-866-604-3268.

Quais são os ingredientes de Atazanavir e Ritonavir Comprimidos, 300 mg/100 mg?

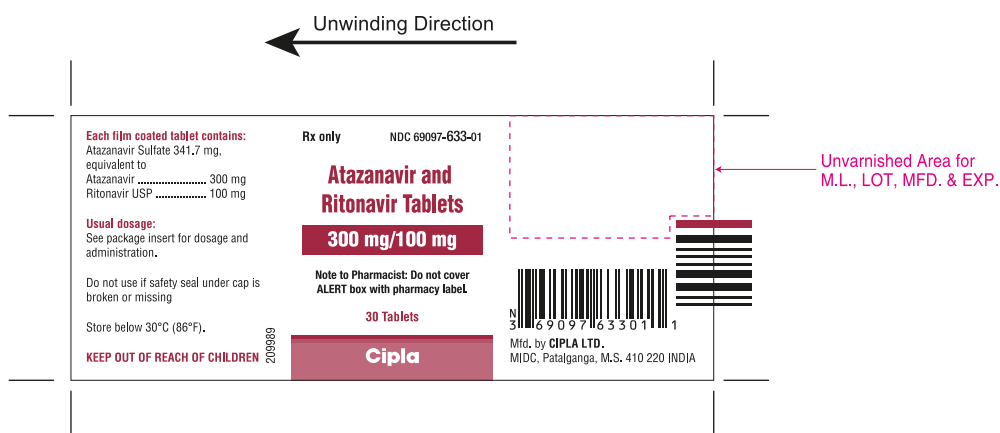
Ingrediente ativo: atazanavir, ritonavir

Ingredientes inativos: fosfato de cálcio dibásico anidro, dióxido de silício coloidal, copovidona, crospovidona, hipromelose, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, monolaurato de sorbitano, talco, óxido de ferro amarelo. Os comprimidos são revestidos com um filme (opadry II 85G520033 amarelo) que é feito de lecitina, macrogol (polietilenoglicol), álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

Fabricado por:

Cipla Ltda.
Lote N° A - 42 (Unidade II), MIDC,
Patalganga, Distrito Raigad,
Maharashtra,
Código PIN: 410 220.
Índia.

Revisado: 10/2017



RAMA - D:\JOBS\PEPFAR\Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg\
209989 Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg Label USA.ai
Actual size: 85 x 35 mm
Date: 25-10-2017



Cipla

Note to Pharmacist:
Do not cover ALERT box with pharmacy label.
100 Tablets (10 blister cards of 10 tablets each)

300 mg/100 mg

Atazanavir and Ritonavir Tablets

NDC 69097-633-21

Rx only

21053296

Rx only

NDC 69097-633-21

Atazanavir and Ritonavir Tablets

300 mg/100 mg

Note to Pharmacist:
Do not cover ALERT box with pharmacy label.

100 Tablets (10 blister cards of 10 tablets each)

Cipla

Atazanavir and Ritonavir Tablets

300 mg/100 mg

Each film coated tablet contains:
Atazanavir Sulfate 341.7 mg, equivalent to
Atazanavir 300 mg
Ritonavir USP 100 mg

Usual dosage:
See package insert for dosage and administration.

Store below 30°C (86°F).

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Rx only

NDC 69097-633-21

Atazanavir and Ritonavir Tablets

300 mg/100 mg

Note to Pharmacist:
Do not cover ALERT box with pharmacy label.

100 Tablets (10 blister cards of 10 tablets each)

Cipla

Atazanavir and Ritonavir Tablets

300 mg/100 mg



Mfd. by **CIPLA LTD.**
MDC, Patalganga, M.S. 410 220 INDIA

Unvarnished Area for
M.L., LOT, MFG & EXP.

Unwinding Direction



RAMA - D:\JOBS\PEPFAR\Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg\
21054448 Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg Blister Foil USA.ai
Blister Size: 84 x 156 mm
date: 25-10-2017