ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 100 mg cápsulas duras
REYATAZ 150 mg cápsulas duras
REYATAZ 200 mg cápsulas duras
REYATAZ 300 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

REYATAZ 100 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 100 mg de atazanavir (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido: 54,79 mg de lactosa por cápsula.

REYATAZ 150 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 150 mg de atazanavir (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido: 82,18 mg de lactosa por cápsula.

REYATAZ 200 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 200 mg de atazanavir (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido: 109,57 mg de lactosa por cápsula.

REYATAZ 300 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 300 mg de atazanavir (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido: 164,36 mg de lactosa por cápsula.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

REYATAZ 100 mg cápsulas duras
Cápsula opaca azul y blanca en la que se imprime con tintas azul y blanca en una mitad "BMS 100 mg" y en la otra "3623".

REYATAZ 150 mg cápsulas duras
Cápsula opaca azul y azul polvo en la que se imprime con tintas blanca y azul en una mitad "BMS 150 mg" y en la otra "3624".

REYATAZ 200 mg cápsulas duras
Cápsula opaca azul en la que se imprime con tinta blanca en una mitad "BMS 200 mg" y en la otra "3631".

REYATAZ 300 mg cápsulas duras
Cápsula opaca roja y azul en la que se imprime con tinta blanca en una mitad "BMS 300 mg" y en la otra "3622".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

La dosis recomendada de REYATAZ cápsulas es de 300 mg administrados junto con 100 mg de ritonavir una vez al día con comida. Ritonavir se utiliza como un potenciador de la farmacocinética de atazanavir (ver las secciones 4.5 y 5.1). (Ver también sección 4.4 Retirada de ritonavir únicamente bajo condiciones restringidas).

Pacientes pediátricos (desde 6 hasta 18 años de edad y al menos 15 kg de peso)

La dosis de atazanavir cápsulas para pacientes pediátricos se basa en el peso corporal como se muestra en la Tabla 1 y no debe superar la dosis recomendada para adultos. REYATAZ cápsulas se debe administrar con ritonavir y se debe tomar con alimentos.

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

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

[a] Ritonavir cápsulas, comprimidos o solución oral.

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis. No se recomienda REYATAZ con ritonavir en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

REYATAZ con ritonavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. REYATAZ con ritonavir se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. REYATAZ con

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Forma de administración:
Por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras.

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

Combinación con rifampicina (ver sección 4.5).

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

<u>Pacientes con enfermedades concomitantes</u>

Insuficiencia hepática: Atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática y en pacientes con insuficiencia hepática se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas (ver las secciones 4.2 y 4.3). No se ha establecido la seguridad y eficacia de REYATAZ en pacientes con alteraciones hepáticas significativas subyacentes. Los pacientes con hepatitis crónica B o C tratados con tratamiento antirretroviral combinado presentan un riesgo aumentado de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En el caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consultar también la Ficha Técnica de estos medicamentos (ver sección 4.8).

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

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

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

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

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

En ensayos clínicos, REYATAZ (con o sin ritonavir) ha demostrado que induce dislipemia en menor proporción que los comparadores.

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

Indinavir está también asociado con la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debida a la inhibición de la UGT. Las combinaciones de REYATAZ e indinavir no se han estudiado y no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos (ver sección 4.5).

Retirada de ritonavir únicamente bajo condiciones restringidas
El tratamiento estándar recomendado es REYATAZ potenciado con ritonavir, que asegura los parámetros farmacocinéticos óptimos y el nivel de supresión virológica.
No se recomienda la retirada de ritonavir de la pauta posológica potenciada de REYATAZ, pero se puede considerar en pacientes adultos a la dosis de 400 mg una vez al día con alimentos únicamente bajo las siguientes condiciones restringidas combinadas:

- ausencia de fracaso virológico previo
- carga viral indetectable durante los últimos 6 meses bajo la pauta posológica actual
- cepas víricas que no contengan mutaciones del VIH asociadas a resistencia (RAMs) a la pauta posológica actual.

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

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

Colelitiasis
Se han notificado casos de colelitiasis en pacientes tratados con REYATAZ (ver sección 4.8). Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron

complicaciones. Se debe considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de colelitiasis.

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

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

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

Rash y síndromes asociados
Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con REYATAZ.

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con REYATAZ. Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas, y se deben monitorizar estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Se debe suspender el tratamiento con REYATAZ si se desarrolla erupción grave.

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

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

No se recomienda la administración de forma conjunta de REYATAZ con nevirapina o efavirenz (ver sección 4.5).
Si se requiere la administración de forma conjunta de REYATAZ con un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN), se podría considerar un aumento de la dosis tanto de REYATAZ como de ritonavir hasta 400 mg y 200 mg, respectivamente, en combinación con efavirenz, junto con una estrecha monitorización clínica.

Atazanavir se metaboliza principalmente por el CYP3A4. No se recomienda la administración de forma conjunta de REYATAZ y medicamentos que inducen el CYP3A4 (ver las secciones 4.3 y 4.5).

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

No se recomienda la administración de forma conjunta de voriconazol y REYATAZ con ritonavir, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol.

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

No se recomienda el uso concomitante de REYATAZ/ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4 a menos que el potencial beneficio del tratamiento supere el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluido síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5).

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

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

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

No se ha estudiado la administración de forma conjunta de REYATAZ con otros anticonceptivos hormonales o anticonceptivos orales que contengan progestágenos distintos de norgestimato o noretindrona, y por lo tanto se debe evitar (ver sección 4.5).

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

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

<u>Excipientes</u>
Lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando REYATAZ y ritonavir se administran de forma conjunta, el perfil de interacción del metabolismo de ritonavir puede predominar porque ritonavir es un inhibidor del CYP3A4 más potente que atazanavir. Se debe consultar la Ficha Técnica de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ y ritonavir.

Atazanavir se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático CYP3A4, al que inhibe. Por lo tanto, REYATAZ está contraindicado con otros medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que tengan un margen terapéutico estrecho: astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam administrado por vía oral, y alcaloides ergóticos, especialmente ergotamina y dihidroergotamina (ver sección 4.3).

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

Tabla 2: Interacciones entre REYATAZ y otros medicamentos

Medicamentos por área terapéutica	**Interacción**	**Recomendaciones en relación a la administración de forma conjunta**
ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la proteasa: No se ha estudiado la administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir y otros inhibidores de la proteasa pero sería de esperar un aumento de la exposición a otros inhibidores de la proteasa. Por lo tanto, no se recomienda esta administración de forma conjunta.		
Ritonavir 100 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día) Estudios realizados en pacientes infectados por VIH.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)* * En un análisis combinado, se comparó atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg (n=33) con atazanavir 400 mg sin ritonavir (n=28). El mecanismo de interacción entre atazanavir y ritonavir es la inhibición del CYP3A4.	Se utiliza 100 mg de ritonavir una vez al día como potenciador de la farmacocinética de atazanavir.
Indinavir	Indinavir está asociado con hiperbilirrubinemia indirecta no conjugada, debido a la inhibición de la UGT.	No se recomienda la administración de forma conjunta de REYATAZ e indinavir (ver sección 4.4).
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIANs)		

Lamivudina 150 mg dos veces al día + zidovudina 300 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de lamivudina y zidovudina.	De acuerdo a estos datos y como no se espera que ritonavir tenga un impacto significativo en la farmacocinética de los ITIANs, no se espera que la administración de forma conjunta de estos medicamentos y REYATAZ altere significativamente la exposición de los medicamentos administrados de forma conjunta.
Abacavir	No se espera que la administración de forma conjunta de abacavir y REYATAZ altere significativamente la exposición de abacavir.	
Didanosina (comprimidos tamponados) **200 mg/estavudina 40 mg, ambos en dosis única** (atazanavir 400 mg dosis única)	Atazanavir, administración simultánea con ddI+d4T (en ayunas) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, dosificado 1 hora después de ddI+d4T (en ayunas) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Las concentraciones de atazanavir disminuyeron en gran medida cuando se administró de forma conjunta con didanosina (comprimidos tamponados) y estavudina. El mecanismo de interacción es la reducción de la solubilidad de atazanavir con un aumento de pH relacionado con la presencia de un agente anti-ácido en los comprimidos tamponados de didanosina. No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de didanosina y estavudina.	La didanosina se debe administrar en ayunas 2 horas después de que REYATAZ se administre con alimentos. No se espera que la administración de forma conjunta de estavudina con REYATAZ altere significativamente la exposición de estavudina.
Didanosina (cápsulas gastrorresistentes) 400 mg dosis única (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Didanosina (con comida) Didanosine AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosine C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosine C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir cuando se administró con didanosina gastrorresistente, pero la administración con alimentos disminuyó las concentraciones de didanosina.	

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día) Estudios realizados en pacientes infectados por VIH	Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) * * En un análisis combinado de varios ensayos clínicos, se comparó atazanavir/ritonavir 300/100 mg administrados de forma conjunta con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n= 39) con atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n= 33). La eficacia de REYATAZ/ritonavir en combinación con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes pretratados se ha demostrado en el ensayo clínico 045 y en el tratamiento de pacientes naive en el ensayo clínico 138 (ver las secciones 4.8 y 5.1). Se desconoce el mecanismo de interacción entre atazanavir y tenofovir disoproxil fumarato.	Cuando se administra de forma conjunta con tenofovir disoproxil fumarato, se recomienda que REYATAZ 300 mg se administre con ritonavir 100 mg y con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (todo como una dosis única con la comida).
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Tenofovir disoproxil fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluyendo alteraciones renales.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINNs)		
Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*	No se recomienda la administración de forma conjunta de efavirenz y REYATAZ (ver sección 4.4)
Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 200 mg una vez al día)	Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Cuando se comparó con REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día durante la tarde sin efavirenz. Esta disminución de la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de la interacción efavirenz/atazanavir es la inducción del CYP3A4. ** Basado en una comparación histórica.	

Nevirapina 200 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día) Estudio realizado en pacientes infectados por VIH	Nevirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) * * Cuando se comparó con REYATAZ 300 mg y ritonavir 100 mg sin nevirapina. Esta disminución en la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de la interacción nevirapina/atazanavir es la inducción del CYP3A4.	No se recomienda la administración de forma conjunta de nevirapina y REYATAZ (ver sección 4.4)
Inhibidores de la Integrasa		
Raltegravir 400 mg dos veces al día (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{max} ↑24% Raltegravir C_{12h} ↑77% El mecanismo es la inhibición de la UGT1A1.	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
Inhibidores de la Proteasa del VHC		
Boceprevir 800 mg tres veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)	boceprevir AUC ↔5% boceprevir C_{max} ↔7% boceprevir C_{min} ↔18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C_{max} ↓ 25% atazanavir C_{min} ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C_{max} ↓ 27% ritonavir C_{min} ↓ 45%	La administración de forma conjunta de atazanavir/ritonavir con boceprevir dio como resultado una exposición menor a atazanavir, que puede estar asociada con una menor eficacia y una pérdida del control del VIH. Esta administración de forma conjunta se podría valorar caso a caso cuando se considere necesario, en pacientes con cargas virales del VIH suprimidas y con cepas virales del VIH sin sospecha de resistencia al tratamiento frente al VIH. Se garantizará un aumento de la monitorización clínica y de laboratorio de la supresión del VIH.
ANTIBIÓTICOS		

Claritromicina 500 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	Claritromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Claritromicina C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Claritromicina C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH claritromicina 14-OH claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritromicina C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritromicina C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) La reducción de dosis de claritromicina puede originar concentraciones subterapéuticas de 14-OH claritromicina. El mecanismo de la interacción claritromicina/atazanavir es la inhibición del CYP3A4.	No se pueden hacer recomendaciones en relación a la reducción de dosis; por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se administre de forma conjunta REYATAZ con claritromicina.
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir.	Se deben utilizar con precaución ketoconazol e itraconazol con REYATAZ/ritonavir, no se recomiendan dosis elevadas de ketoconazol e itraconazol (>200 mg/día).
Itraconazol	Itraconazol, como ketoconazol, es un potente inhibidor así como un sustrato del CYP3A4.	
	En base a los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa potenciados y ketoconazol, donde el AUC de ketoconazol mostró un aumento de 3 veces, es de esperar que REYATAZ/ ritonavir aumente las concentraciones de ketoconazol o itraconazol.	

Voriconazol 200 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día) Sujetos con al menos un alelo CYP2C19 funcional.	Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%) En la mayoría de los pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se espera una reducción en las exposiciones a voriconazol y atazanavir.	No se recomienda la administración de forma conjunta de voriconazol y REYATAZ con ritonavir a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver sección 4.4). Cuando se requiera tratamiento con voriconazol, se debe determinar, si es posible, el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Por lo tanto, si la combinación es inevitable, las recomendaciones según el status del CYP2C19 son las siguientes: - en pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica por la pérdida de eficacia tanto de voriconazol (signos clínicos) como de atazanavir (respuesta virológica). - en pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica y de laboratorio por las reacciones adversas asociadas a voriconazol. Si no es posible realizar la determinación del genotipo, se debe realizar una completa monitorización de la seguridad y eficacia.

Voriconazol 50 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día) Sujetos sin un alelo CYP2C19 funcional.	Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1.020%) Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%) En un pequeño número de pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se esperan exposiciones a voriconazol significativamente aumentadas.	
Fluconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día)	Las concentraciones de atazanavir y fluconazol no se modificaron significativamente cuando REYATAZ/ ritonavir se administró de forma conjunta con fluconazol.	No se necesitan ajustes de dosis para fluconazol y REYATAZ.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina 150 mg dos veces a la semana (atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día)	Rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutina C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutina C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** Cuando se comparó con rifabutina 150 mg una vez al día sola. Rifabutina total y 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑119% (↑78% ↑169%). En estudios previos, la farmacocinética de atazanavir no fue alterada por rifabutina.	Cuando se administra con REYATAZ, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo Lunes-Miércoles-Viernes). Se deberá asegurar un aumento de la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveitis debido a un aumento esperado en la exposición a rifabutina. Se recomienda una posterior reducción de dosis de rifabutina a 150 mg dos veces a la semana en los días establecidos para los pacientes que no toleren dosis de 150 mg 3 veces por semana. Se debe tener en cuenta que la dosis dos veces a la semana de 150 mg podría no aportar una exposición óptima a rifabutina y por tanto conducir a un riesgo de resistencia a rifamicina y al fracaso del tratamiento. No se necesita ajuste de dosis para REYATAZ.

Rifampicina	La rifampicina es un inductor potente del CYP3A4 y se ha demostrado que causa una disminución del 72% en el AUC de atazanavir, lo que puede producir fracaso virológico y desarrollo de resistencias. Durante los intentos para superar la disminución de la exposición mediante un aumento de la dosis de REYATAZ u otros inhibidores de la proteasa con ritonavir, se ha observado una alta frecuencia de reacciones hepáticas.	La combinación de rifampicina y REYATAZ está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIPSICÓTICOS		
Quetiapina	Se espera un aumento de las concentraciones de quetiapina, debido a la inhibición del CYP3A4 por REYATAZ.	La administración de forma conjunta de quetiapina con REYATAZ está contraindicada ya que REYATAZ puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede llevar a coma (ver sección 4.3).
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
Antagonistas del receptor-H_2		
Sin Tenofovir disoproxil fumarato		
En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a la dosis recomendada de 300/100 mg una vez al día		**Para pacientes que no estén tomando tenofovir disoproxil fumarato,** si se administra de forma conjunta REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg y antagonistas de receptores-H_2, no se debe superar una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces al día. Si fuese necesaria una dosis mayor de un antagonista de receptor-H_2 (p. ej. 40 mg de famotidina dos veces al día o equivalente) se puede considerar un aumento de la dosis de REYATAZ/ritonavir desde 300/100 mg hasta 400/100 mg.
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C_{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C_{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C_{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
En voluntarios sanos con atazanavir/ritonavir a una dosis aumentada de 400/100 mg una vez al día		
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C_{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Con Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día		
En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a la dosis recomendada de 300/100 mg una vez al día		**Para pacientes que estén tomando tenofovir disoproxil fumarato,** si se administra de forma conjunta REYATAZ/ritonavir con tenofovir disoproxil fumarato y un antagonista de receptor-H_2, se recomienda un aumento de la dosis de REYATAZ hasta 400 mg con 100 mg de
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C_{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C_{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C_{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C_{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	

En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a una dosis aumentada de 400/100 mg una vez al día		ritonavir. No se debe superar una dosis equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día.
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C_{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C_{min} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15)*	
	* Cuando se comparó con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día y tenofovir disoproxil fumarato 300 mg todos como dosis única con comida. Si se comparase con atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg *sin tenofovir disoproxil fumarato*, se esperaría que las concentraciones de atazanavir disminuyesen adicionalmente alrededor de un 20%. El mecanismo de interacción es un descenso de la solubilidad de atazanavir en la misma medida que el pH intragástrico aumenta con los bloqueantes H_2.	
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol 40 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (am): 2 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	No se recomienda la administración de forma conjunta de REYATAZ con ritonavir e inhibidores de la bomba de protones. Si la combinación se considera

Omeprazol 20 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (am): 1 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día. El descenso en AUC, C_{max}, y C_{min} no se mitigó cuando una dosis aumentada de REYATAZ/ritonavir (400/100 mg una vez al día) se separó temporalmente del omeprazol 12 horas. Aunque no se ha estudiado, se esperan resultados similares con otros inhibidores de la bomba de protones. Este descenso en la exposición a atazanavir podría causar un impacto negativo en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de interacción es un descenso de la solubilidad de atazanavir en la misma medida que el pH intragástrico aumenta con los inhibidores de la bomba de protones.	inevitable, se recomienda una estrecha monitorización clínica en combinación con un aumento de la dosis de REYATAZ hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir; no se deben superar las dosis de inhibidor de la bomba de protones comparables a 20 mg de omeprazol (ver sección 4.4).
Antiácidos		
Antiácidos y medicamentos que contienen tampones	Las concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir pueden ser la consecuencia del aumento del pH gástrico si se administran antiácidos, incluidos medicamentos tamponados, con REYATAZ.	REYATAZ se debe administrar 2 horas antes o 1 hora después de los antiácidos o medicamentos tamponados.
ANTAGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR-ALFA 1		
Alfuzosina	Posible aumento de las concentraciones de alfuzosina que puede producir hipotensión. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por REYATAZ y/o ritonavir.	La administración de forma conjunta de alfuzosina con REYATAZ está contraindicada (ver sección 4.3)
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	La administración de forma conjunta con REYATAZ tiene el potencial de aumentar o disminuir las concentraciones de warfarina.	Se recomienda monitorizar estrechamente el INR (siglas en inglés de *International Normalised Ratio* o Índice Internacional Normalizado) durante el tratamiento con REYATAZ, especialmente al inicio del tratamiento.

ANTIEPILÉPTICOS		
Carbamazepina	REYATAZ puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina debido a la inhibición del CYP3A4. Debido al efector inductor de carbamazepina, no se puede descartar una reducción en la exposición a REYATAZ.	Carbamazepina se debe utilizar con precaución en combinación con REYATAZ. Si es necesario, monitorizar las concentraciones séricas de carbamazepina y ajustar la dosis en consecuencia. Se debe realizar una estrecha monitorización de la respuesta virológica del paciente.
Fenitoína, fenobarbital	Ritonavir puede disminuir los niveles plasmáticos de fenitoína y/o fenobarbital debido a la inducción del CYP2C9 y CYP2C19. Debido al efecto inductor de fenitoína/fenobarbital, no se puede descartar una reducción en la exposición a REYATAZ.	Fenobarbital y fenitoína se deben utilizar con precaución en combinación con REYATAZ/ritonavir. Cuando REYATAZ/ritonavir se administra de forma conjunta con fenitoína o fenobarbital, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis de fenitoína o fenobarbital. Se debe realizar una estrecha monitorización de la respuesta virológica del paciente.
Lamotrigina	La administración de forma conjunta de lamotrigina y REYATAZ/ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lamotrigina debido a la inducción de la UGT1A4.	Lamotrigina se debe utilizar con precaución en combinación con REYATAZ/ritonavir. Si es necesario, monitorizar las concentraciones de lamotrigina y ajustar la dosis en consecuencia.
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOSUPRESORES		
Antineoplásicos		
Irinotecan	Atazanavir inhibe la UGT y puede interferir con el metabolismo del irinotecan, produciendo un aumento de las toxicidades de irinotecan.	Si REYATAZ se administra de forma conjunta con irinotecan, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente por si aparecen reacciones adversas relacionadas con irinotecan.
Inmunosupresores		
Ciclosporina **Tacrolimus** **Sirolimus**	Las concentraciones de estos inmunosupresores pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con REYATAZ debido a la inhibición del CYP3A4.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos medicamentos hasta que los niveles plasmáticos se hayan estabilizado.
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Antiarrítmicos		

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

CORTICOSTEROIDES		
Fluticasona propionato intranasal 50 µg 4 veces al día durante 7 días (ritonavir 100 mg cápsulas dos veces al día)	Los niveles plasmáticos de fluticasona propionato aumentaron significativamente, mientras que los niveles intrínsecos de cortisol disminuyeron aproximadamente un 86% (90% intervalo de confianza 82-89%). Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal en pacientes a los que se administró conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; esto podría ocurrir también con otros corticosteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A como budesonida. Todavía se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4.	No se recomienda la administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir y estos glucocorticoides, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides (ver sección 4.4). Se debe considerar una reducción de la dosis de los glucocorticoides con una monitorización estrecha de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide que no sea sustrato del CYP3A4 (p.ej. beclometasona). Además en caso de retirada del glucocorticoide, se puede requerir una reducción progresiva de la dosis durante un mayor periodo de tiempo.
DISFUNCIÓN ERÉCTIL		
Inhibidores PDE5		
Sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo	Sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo se metabolizan mediante el CYP3A4. La administración de forma conjunta con REYATAZ puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los acontecimientos adversos asociados a la PDE5, incluidos hipotensión, cambios en la visión y priapismo. El mecanismo de esta interacción es la inhibición del CYP3A4.	Se debe advertir a los pacientes sobre estos posibles efectos adversos cuando se utilizan inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil con REYATAZ (ver sección 4.4). Ver también HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR en esta tabla para mayor información sobre la administración de forma conjunta de REYATAZ con sildenafilo.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	Se puede esperar que la utilización concomitante de la hierba de San Juan con REYATAZ produzca una reducción significativa de los niveles plasmáticos de atazanavir. Este efecto se puede deber a una inducción del CYP3A4. Hay riesgo de pérdida de efecto terapéutico y de desarrollo de resistencia (ver sección 4.3).	La administración de forma conjunta de REYATAZ con productos que contengan hierba de San Juan está contraindicada.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		

Etinilestradiol 25 µg + norgestimato (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Etinilestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimato AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimato C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimato C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Aunque la concentración de etinilestradiol aumentó con atazanavir administrado sólo, debido a la inhibición tanto de UGT como de CYP3A4 por atazanavir, el efecto neto de atazanavir/ritonavir es un descenso en los niveles de etinilestradiol debido al efecto inductor de ritonavir. El aumento en la exposición a un progestágeno, puede producir efectos secundarios relacionados (p.ej. resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y pequeños sangrados vaginales) afectando posiblemente al cumplimiento del tratamiento.	Si se administra un anticonceptivo oral con REYATAZ/ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral contenga como mínimo 30 µg de etinilestradiol y que al paciente se le recuerde el cumplimiento estricto de la pauta posológica del anticonceptivo. La administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir con otros anticonceptivos hormonales o anticonceptivos orales que contengan progestágenos distintos de norgestimato no se ha estudiado y por lo tanto se debe evitar. Se recomienda un método alternativo fiable de anticoncepción.
Etinilestradiol 35 µg + noretindrona (atazanavir 400 mg una vez al día)	Etinilestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiol C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiol C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%) Noretindrona AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrona C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrona C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%) El aumento en la exposición a un progestágeno, puede producir efectos adversos relacionados (p.ej. resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y pequeños sangrados vaginales) afectando posiblemente al cumplimiento del tratamiento.	
AGENTES QUE DISMINUYEN EL CONTENIDO LIPÍDICO		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		

Simvastatina **Lovastatina**	Simvastatina y lovastatina son altamente dependientes del CYP3A4 para su metabolismo y la administración de forma conjunta con REYATAZ puede producir un aumento de sus concentraciones.	La administración de forma conjunta de simvastatina o lovastatina con REYATAZ está contraindicada debido al riesgo aumentado de miopatía incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.3).
Atorvastatina	El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar también con atorvastatina, que también se metaboliza mediante el CYP3A4.	No se recomienda la administración de forma conjunta de atorvastatina con REYATAZ. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización de la seguridad (ver sección 4.4).
Pravastatina **Fluvastatina**	Aunque no se ha estudiado, existe la posibilidad de un aumento en la exposición a pravastatina o fluvastatina cuando se administran de forma conjunta con inhibidores de la proteasa. Pravastatina no se metaboliza por el CYP3A4. Fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Se debe realizar con precaución.
AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	La administración de forma conjunta con REYATAZ puede producir un aumento en las concentraciones de salmeterol y un aumento de los acontecimientos adversos asociados a salmeterol. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	No se recomienda la administración de forma conjunta de salmeterol con REYATAZ (ver sección 4.4).
OPIOIDES		
Buprenorfina, una vez al día, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C_{max} ↑37% Buprenorfina C_{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C_{max} ↑61% Norbuprenorfina C_{min} ↑101% El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 y UGT1A1. Las concentraciones de atazanavir (cuando se administra con ritonavir) no se vieron significativamente afectadas.	La administración de forma conjunta con REYATAZ con ritonavir requiere monitorización clínica de la sedación y los efectos cognitivos. Se debe considerar una reducción de la dosis de buprenorfina.

Metadona, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de metadona. Dado que dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) no han mostrado tener ningún efecto significativo sobre las concentraciones de metadona, no se espera interacción si la metadona se administra de forma conjunta con REYATAZ, en base a estos datos.	No es necesario un ajuste de dosis si la metadona se administra de forma conjunta con REYATAZ.
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR		
Inhibidores de la PDE5		
Sildenafilo	La administración de forma conjunta con REYATAZ puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los acontecimientos adversos asociados al inhibidor de la PDE5. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	No se ha establecido una dosis segura y eficaz en combinación con REYATAZ, cuando sildenafilo se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Sildenafilo está contraindicado cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).
SEDANTES		
Benzodiazepinas		
Midazolam **Triazolam**	Midazolam y triazolam se metabolizan extensamente mediante el CYP3A4. La administración de forma conjunta con REYATAZ puede producir un aumento elevado en la concentración de estas benzodiazepinas. No se ha estudiado la interacción para la administración de forma conjunta de REYATAZ con benzodiazepinas. En base a los datos observados con otros inhibidores del CYP3A4, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral. Los datos sobre la utilización concomitante de midazolam por vía parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam.	La administración de forma conjunta de REYATAZ con triazolam o con midazolam por vía oral está contraindicada (ver sección 4.3), mientras que se debe tener precaución con la administración de forma conjunta de REYATAZ y midazolam por vía parenteral. Si REYATAZ se administra de forma conjunta con midazolam por vía parenteral, se debe realizar en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en un entorno similar que asegure una estrecha monitorización clínica y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.

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

Se aplicarían las mismas recomendaciones para interacciones entre medicamentos excepto:

- que no se recomienda la administración de forma conjunta con tenofovir, boceprevir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, inhibidores de la bomba de protones y buprenorfina.

- que no se recomienda la administración de forma conjunta con famotidina, pero si fuera necesario, atazanavir sin ritonavir se debe administrar, o bien 2 horas después de famotidina o 12 horas antes. La dosis única de famotidina no debe superar los 20 mg, y la dosis diaria total de famotidina no debe superar los 40 mg.
- la necesidad de considerar que
  - la administración de forma conjunta de voriconazol y REYATAZ sin ritonavir puede afectar a las concentraciones de atazanavir
  - la administración de forma conjunta de fluticasona y REYATAZ sin ritonavir puede aumentar las concentraciones de fluticasona respecto a las de fluticasona administrada sola
  - si se administra un anticonceptivo oral con REYATAZ sin ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral no contenga más de 30 µg de etinilestradiol
  - no se requiere ajuste de la dosis de lamotrigina

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

El estudio evaluó a 40 recién nacidos que habían recibido tratamiento antirretroviral profiláctico (que no incluía REYATAZ) y fueron negativos para el ADN del VIH-1 en el momento del parto y/o durante los primeros seis meses post-parto. Tres de los 20 recién nacidos (15%) de mujeres tratadas con REYATAZ/ritonavir 300/100 mg y cuatro de los 20 recién nacidos (20%) de mujeres tratadas con REYATAZ/ritonavir 400/100 mg desarrollaron bilirrubina grado 3-4. No hubo evidencia de ictericia patológica y seis de los 40 recién nacidos en este estudio recibieron fototerapia durante un máximo de 4 días. No se reportaron casos de kernicterus en neonatos.

Para consultar las recomendaciones de dosis ver sección 4.2, y para consultar los datos farmacocinéticos ver sección 5.2.

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

Lactancia
Se desconoce si atazanavir o los metabolitos de atazanavir se excretan en la leche materna. Los estudios realizados en ratas revelaron que atazanavir se excreta en la leche. Como regla general, se recomienda que las mujeres con infección por VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que se ha notificado la aparición de mareos durante el tratamiento con pautas posológicas que contenían REYATAZ (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

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

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

Entre los pacientes que recibieron REYATAZ 400 mg una vez al día o REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día, las únicas reacciones adversas de cualquier importancia notificadas con mucha frecuencia con al menos una posible relación con pautas posológicas que contienen REYATAZ y uno o varios ITIANs fueron náuseas (20%), diarrea (10%), e ictericia (13%). Entre los pacientes que recibieron REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg, la frecuencia de ictericia fue del 19%. En la mayoría de los casos, la ictericia fue notificada de unos días a unos meses tras el inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

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

Trastornos del sistema inmunológico:	poco frecuentes: hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	poco frecuentes: disminución de peso, aumento de peso, anorexia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos:	poco frecuentes: depresión, desorientación, ansiedad, insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso:	frecuentes: dolor de cabeza; poco frecuentes: neuropatía periférica, síncope, amnesia, mareos, somnolencia, disgeusia
Trastornos oculares:	frecuentes: ictericia ocular
Trastornos cardiacos:	poco frecuentes: torsades de pointes[a]; raras: prolongación del QTc[a], edema, palpitaciones
Trastornos vasculares:	poco frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales:	frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia; poco frecuentes: pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, estomatitis aftosa, flatulencia, sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares:	frecuentes: ictericia; poco frecuentes: hepatitis, colelitiasis[a], colestasis[a]; raras: hepatoesplenomegalia, colecistitis[a]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	frecuentes: rash; poco frecuentes: eritema multiforme[a,b], erupciones cutáneas tóxicas[a,b], síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[a,b], angioedema[a], urticaria, alopecia, prurito; raras: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)[a,b], rash vesiculobulloso, eccema, vasodilatación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	poco frecuentes: atrofia muscular, artralgia, mialgia; raras: miopatía
Trastornos renales y urinarios:	poco frecuentes: nefrolitiasis[a], hematuria, proteinuria, polaquiuria, nefritis intersticial; raras: dolor renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	poco frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	frecuentes: fatiga; poco frecuentes: dolor torácico, malestar, fiebre, astenia; raras: marcha anormal

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

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

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

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

Rash y síndromes asociados

Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con REYATAZ.

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con el uso de REYATAZ (ver sección 4.4).

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

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

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

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

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

Otras poblaciones especiales
Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C
Entre los 1.151 pacientes que recibieron atazanavir 400 mg una vez al día, 177 estaban coinfectados con hepatitis B ó C crónica, y entre los 655 pacientes que recibieron atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día, 97 pacientes estaban coinfectados con hepatitis B ó C crónica. Los pacientes coinfectados presentaron más probabilidad de aumento de los niveles basales de transaminasas hepáticas que aquellos sin hepatitis viral crónica. No se observaron diferencias en la frecuencia de aumento de bilirrubina entre estos pacientes y aquellos que no presentaban hepatitis viral. La frecuencia de tratamiento para los nuevos casos de hepatitis o elevaciones de transaminasas en pacientes coinfectados fue comparable entre REYATAZ y otras pautas posológicas comparadoras (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La experiencia en humanos de sobredosis aguda con REYATAZ es limitada. Voluntarios sanos han recibido dosis únicas de hasta 1.200 mg sin que se produjesen efectos indeseables sintomáticos. A dosis altas que pueden provocar exposiciones altas al medicamento, puede observarse ictericia debida a hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) (sin cambios asociados en las pruebas de función hepática) o prolongación del intervalo PR (ver las secciones 4.4 y 4.8).

El tratamiento de la sobredosis con REYATAZ debe consistir en medidas generales de apoyo, incluyendo monitorización de las constantes vitales y electrocardiograma (ECG), y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, se debe eliminar el atazanavir no absorbido mediante emésis o lavado gástrico. También se puede utilizar la administración de carbón activo para ayudar a la eliminación del medicamento no absorbido. No hay un antídoto específico para la sobredosis con REYATAZ. Puesto que atazanavir se metaboliza ampliamente en el hígado y se une intensamente a proteínas, es improbable que la diálisis sea beneficiosa para eliminar cantidades significativas de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

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

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

Frecuencia	Mutación IP *de novo* (n= 26)[a]
> 20%	ninguna

10-20%	ninguna

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

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

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

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

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

[a] Número de pacientes con genotipos pareados clasificados como fracaso virológico (ARN VIH ≥ 400 copias/ml).
[b] Diez pacientes tuvieron una resistencia fenotípica basal a atazanavir + ritonavir (pérdida de susceptibilidad [FC]>5,2 veces). La pérdida de susceptibilidad en cultivos celulares con respecto a la cepa salvaje de referencia se calculó utilizando PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

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

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

Resultados clínicos
En pacientes naive adultos
El *estudio 138* es un estudio internacional, aleatorizado, abierto, multicéntrico, prospectivo de pacientes naive con tratamiento antirretroviral, comparando REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg una vez al día) con lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg dos veces al día), cada uno en combinación con dosis fijas de tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (300 mg/200 mg comprimidos una vez al día). El brazo de REYATAZ/ritonavir demostró una eficacia antiviral similar (no inferior) comparada con el brazo lopinavir/ritonavir, como se evaluó por la proporción de pacientes con ARN de VIH < 50 copias /ml en la semana 48 (Tabla 5).
Los análisis de los datos a lo largo de 96 semanas de tratamiento demostraron durabilidad de la actividad antiviral (Tabla 5).

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

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

[a] La media basal del recuento CD4 fue 214 células/mm^3 (rango 2 a 810 células/mm^3) y la media basal del ARN VIH-1 en plasma fue 4,94 log_{10} copias/ml (rango 2,6 a 5,88 log_{10} copias/ml)
[b] REYATAZ/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dosis fijas 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).
[c] Lopinavir/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dosis fijas 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).
[d] Análisis por intención de tratar, con valores perdidos considerados como fallos.
[e] Análisis por protocolo: excluyendo pacientes que no completaron el estudio y pacientes con desviaciones mayores del protocolo.
[f] Número de pacientes evaluables.

Datos sobre la retirada de ritonavir de la pauta posológica potenciada de atazanavir (ver también sección 4.4)

Estudio 136 (INDUMA)

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

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

lamivudina y emtricitabina, fue detectada en 2 sujetos en el grupo de REYATAZ sin potenciar y en un sujeto en el grupo de REYATAZ + ritonavir.

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

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

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

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

Parámetro	**ATV/RTV[b] (300 mg/ 100 mg una vez al día) n= 120**		**LPV/RTV[c] (400 mg/ 100 mg dos veces al día) n= 123**		**Diferencia ponderada en el tiempo ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% IC[d]]**	
	Semana 48	**Semana 96**	**Semana 48**	**Semana 96**	**Semana 48**	**Semana 96**
Media del cambio del ARN VIH frente al nivel basal, log_{10} copias/ml						
Todos los pacientes	-1,93 (n= 90[e])	-2,29 (n= 64)	-1,87 (n= 99)	-2,08 (n= 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
ARN VIH < 50 copias/ml, %[f] (respondedor/evaluable)						
Todos los pacientes	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ARN VIH < 50 copias/ml mediante mutaciones basales a IP,[f, g] % (respondedor/evaluable)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Media del cambio de CD4 frente al nivel basal, células/mm^3						
Todos los pacientes	110 (n= 83)	122 (n= 60)	121 (n= 94)	154 (n= 60)	NA	NA

[a] La media basal del recuento de CD4 fue 337 células/mm^3 (rango: 14 a 1.543 células /mm^3) y la media basal del nivel plasmático ARN VIH-1 fue 4,4 log_{10} copias/ml (rango: 2,6 a 5,88 log_{10} copias/ml).
[b] ATV/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dosis fija 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).
[c] LPV/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dosis fija 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).
[d] Intervalo de Confianza.
[e] Número de pacientes evaluables.
[f] Análisis por intención de tratar con valores perdidos considerados como fracasos. Respondedores a LPV/RTV que completaron el tratamiento antes de la semana 96 se excluyen del análisis a 96 semanas. La proporción de pacientes con ARN VIH < 400 copias/ml fue 53% y 43% para ATV/RTV y 54% y 46% para LPV/RTV a la semana 48 y 96 respectivamente.
[g] Mutaciones seleccionadas incluyen cualquier cambio en las posiciones L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, y L90 (0-2, 3, 4 o más) a nivel basal.
NA = no aplicable.

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

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

REYATAZ + saquinavir se mostró inferior a lopinavir + ritonavir.

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

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

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

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

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

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

[b] Número de pacientes evaluables.
[c] Mutaciones mayores a IP: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY,I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; Mutaciones menores a IP: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.
[d] Incluye pacientes con datos de resistencia en el momento basal.
NA = no aplicable.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Efecto de los alimentos: la administración de forma conjunta de REYATAZ y ritonavir con alimentos optimiza la biodisponibilidad del atazanavir. La administración de forma conjunta de una dosis única de 300 mg de REYATAZ y una dosis de 100 mg de ritonavir junto con una comida ligera produjo un aumento del 33% en el AUC y un aumento del 40% tanto de la C_{max} como de la concentración a 24 horas de atazanavir con relación a las condiciones en ayunas. La administración de forma conjunta con una comida con un alto contenido en grasas no afectó al AUC de atazanavir con relación a las condiciones en ayunas y la C_{max} estuvo dentro del 11% de los valores en ayunas. La concentración a 24 horas tras una comida con alto contenido en grasas se incrementó en aproximadamente un 33% debido al retraso en la absorción; el T_{max} medio aumentó de 2,0 a 5,0 horas. La administración de REYATAZ con ritonavir junto con una comida ligera o con un alto contenido en grasas disminuyó el coeficiente de variación de la AUC y de la C_{max} en aproximadamente un 25% comparado con el estado en ayunas. Con el fin de aumentar la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad, se deberá administrar REYATAZ junto con alimentos.

Distribución: atazanavir se une aproximadamente en un 86% a las proteínas séricas humanas en concentraciones que oscilan entre 100 y 10.000 ng/ml. Atazanavir se une tanto a la glicoproteína alfa-1-ácido (AAG) como a la albúmina en un grado similar (89% y 86% respectivamente, a 1.000 ng/ml). En un estudio de dosis múltiples en pacientes infectados por VIH a los que se administró 400 mg de atazanavir una vez al día con una comida ligera durante 12 semanas, se detectó atazanavir en el líquido cefalorraquídeo y en el semen.

Metabolismo: los estudios en seres humanos y los estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos han demostrado que atazanavir se metaboliza principalmente a metabolitos oxigenados por el isozima CYP3A4. Los metabolitos a continuación se eliminan mediante la bilis en forma de metabolitos libres o glucuronidados. Las vías metabólicas menores adicionales consisten en la N-desalquilación y la hidrólisis. Se han descrito dos metabolitos menores de atazanavir en plasma. Ninguno de los dos metabolitos demostró actividad antiviral *in vitro.*

Eliminación: tras una dosis única de 400 mg de ^{14}C-atazanavir, el 79% y el 13% de la radioactividad total se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente. El fármaco inalterado representó aproximadamente el 20% y el 7% de la dosis administrada en las heces y en la orina, respectivamente. La excreción media urinaria del medicamento inalterado fue del 7% tras 2 semanas de dosificación a 800 mg una vez al día. La vida media dentro de un intervalo de dosis de atazanavir en pacientes

adultos infectados por VIH (n= 33, estudios combinados) fue de 12 horas en estado de equilibrio tras una dosis diaria de 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día con una comida ligera.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: en sujetos sanos, la eliminación renal de atazanavir inalterado fue de aproximadamente el 7% de la dosis administrada. No existen datos farmacocinéticos disponibles para REYATAZ con ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. REYATAZ (sin ritonavir) se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (n= 20), incluyendo aquellos sometidos a hemodiálisis, a dosis múltiples de 400 mg una vez al día. Aunque este estudio presentó algunas limitaciones (p.ej. no se estudiaron las concentraciones del medicamento libre en plasma), los resultados sugirieron que los parámetros farmacocinéticos de atazanavir disminuyeron del 30% al 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis comparados con los pacientes con función renal normal. Se desconoce el mecanismo de este descenso (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática: atazanavir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. REYATAZ (sin ritonavir) se ha estudiado en sujetos adultos con insuficiencia hepática de moderada a grave (14 sujetos Child-Pugh clase B y 2 sujetos Child-Pugh Clase C) después de una dosis única de 400 mg. La media del $AUC_{(0-\infty)}$ fue un 42% mayor en los sujetos con insuficiencia hepática que en sujetos sanos. La vida media de atazanavir en sujetos con insuficiencia hepática fue de 12,1 horas frente a 6,4 horas en sujetos sanos. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de atazanavir tras una dosis de 300 mg más ritonavir. Se espera que las concentraciones de atazanavir con o sin ritonavir aumenten en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

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

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

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

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

	atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg		
Parámetro Farmacocinético	**Segundo Trimestre** (n=9)	**Tercer Trimestre** (n=20)	**post-parto**[a] (n=36)
C_{max} ng/ml Media geométrica (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Media geométrica (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/ml[b] Media geométrica (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

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

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual, sin efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos a dosis maternalmente tóxicas. En conejas preñadas se observaron lesiones macroscópicas del estómago e intestinos una vez muertas o moribundas, después de dosis maternales entre 2 y 4 veces la dosis más alta administrada en el estudio de desarrollo embrionario definitivo. En la valoración del desarrollo antes y después del nacimiento en ratas, atazanavir produjo una reducción transitoria en el peso corporal en las camadas a dosis maternalmente tóxicas. La exposición sistémica a atazanavir a dosis que daban lugar a toxicidad en la madre, fue al menos igual o ligeramente mayor que la observada en humanos a los que se administraron 400 mg una vez al día.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

REYATAZ 100 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula: crospovidona, lactosa monohidrato y estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula: gelatina, indigotina (E132) y dióxido de titanio (E171)

La tinta azul contiene: shellac, propilenglicol, hidróxido amónico e indigotina (E132)

La tinta blanca contiene: shellac, dióxido de titanio (E171), hidróxido amónico, propilenglicol y simeticona

REYATAZ 150 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula: crospovidona, lactosa monohidrato y estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula: gelatina, indigotina (E132) y dióxido de titanio (E171)

La tinta azul contiene: shellac, propilenglicol, hidróxido amónico e indigotina (E132)

La tinta blanca contiene: shellac, dióxido de titanio (E171), hidróxido amónico, propilenglicol y simeticona

REYATAZ 200 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula: crospovidona, lactosa monohidrato y estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula: gelatina, indigotina (E132) y dióxido de titanio (E171)

La tinta blanca contiene: shellac, dióxido de titanio (E171), hidróxido amónico, propilenglicol y simeticona

REYATAZ 300 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula: crospovidona, lactosa monohidrato y estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, indigotina (E132) y dióxido de titanio (E171)

La tinta blanca contiene: shellac, dióxido de titanio (E171), hidróxido amónico, propilenglicol y simeticona

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

REYATAZ 100 mg cápsulas duras

Cada caja contiene un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno con cierre de seguridad resistente a niños. Cada frasco contiene 60 cápsulas duras.

Cada caja contiene 60 x 1 cápsulas; 10 blísteres con 6 x 1 cápsulas cada uno en blísteres precortados unidosis de Alu/Alu.

REYATAZ 150 mg cápsulas duras
Cada caja contiene un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno con cierre de seguridad resistente a niños. Cada frasco contiene 60 cápsulas duras.

Cada caja contiene 60 x 1 cápsulas; 10 blísteres con 6 x 1 cápsulas cada uno en blísteres precortados unidosis de Alu/Alu.

REYATAZ 200 mg cápsulas duras
Cada caja contiene un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) o tres frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno con cierre de seguridad resistente a niños. Cada frasco contiene 60 cápsulas duras.

Cada caja contiene 60 x 1 cápsulas; 10 blísteres con 6 x 1 cápsulas cada uno en blísteres precortados unidosis de Alu/Alu.

REYATAZ 300 mg cápsulas duras
Cada caja contiene un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) o tres frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno con cierre de seguridad resistente a niños. Cada frasco contiene 30 cápsulas duras.

Cada caja contiene 30 x 1 cápsulas; 5 blísteres con 6 x 1 cápsulas cada uno en blísteres precortados unidosis de Alu/Alu.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/267/001-006; 008-011

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

Fecha de la primera autorización: 02 marzo 2004
Fecha de la última renovación: 02 marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 50 mg polvo oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre de 1,5 g polvo oral contiene 50 mg de atazanavir (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido: 63 mg de aspartamo; 1305,15 mg de sacarosa por sobre (1,5 g polvo oral).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo oral
Polvo blanquecino a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

REYATAZ polvo oral, administrado de forma conjunta con una dosis baja de ritonavir, está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes pediátricos de al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso, infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana-1 (VIH-1) (ver sección 4.2).

En base a los datos clínicos y virológicos disponibles procedentes de pacientes adultos, no se espera beneficio en pacientes con cepas resistentes a múltiples inhibidores de la proteasa (≥ 4 mutaciones IP). La elección de REYATAZ en pacientes adultos y pediátricos tratados previamente se debe basar en los datos de resistencia viral individual y en el historial de tratamiento de los pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

<u>Posología</u>
Pacientes pediátricos (al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso)
Las dosis de atazanavir polvo oral y ritonavir para pacientes pediátricos se basan en el peso corporal como se muestra en la Tabla 1. REYATAZ polvo oral se debe tomar con ritonavir y con alimentos.

Tabla 1: Dosis de REYATAZ polvo oral con ritonavir para pacientes pediátricos[a] (al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso)

Peso corporal (kg)	dosis de REYATAZ una vez al día	dosis de ritonavir una vez al día
al menos 5 hasta menos de 15	200 mg (4 sobres[b])	80 mg[c]
al menos 15 hasta menos de 35	250 mg (5 sobres[b])	80 mg[c]
al menos 35	300 mg (6 sobres[b])	100 mg[d]

[a] Las mismas recomendaciones en relación al tiempo y las dosis máximas de inhibidores de la bomba de protones y de antagonistas del receptor-H_2 administrados concomitantemente en adultos, aplican también para pacientes pediátricos (ver sección 4.5).
[b] Cada sobre contiene 50 mg de atazanavir.
[c] Ritonavir solución oral.
[d] Ritonavir solución oral o cápsula/comprimido.

REYATAZ cápsulas está disponible para los pacientes pediátricos de al menos 6 años de edad que pesen al menos 15 kg y que sean capaces de tragar las cápsulas (ver la Ficha Técnica de REYATAZ cápsulas). Se recomienda el cambio de REYATAZ polvo oral a REYATAZ cápsulas tan pronto como los pacientes sean capaces de tragar las cápsulas de manera adecuada.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes pediátricos (menos de 3 meses de edad)
REYATAZ no se ha estudiado en niños menores de 3 meses de edad y no se recomienda debido al riesgo potencial de kernicterus.

Forma de administración
Por vía oral.
REYATAZ polvo oral se debe tomar/administrar con alimentos (p.ej. compota de manzana o yogurt) o bebidas (p.ej. leche, leche infantil o agua) en los niños que puedan beber de una taza. Para los niños más pequeños (menos de 6 meses) que no puedan comer alimentos sólidos ni beber de una taza, REYATAZ polvo oral se debe mezclar con leche infantil y se debe administrar utilizando una jeringa oral, que se puede obtener en una farmacia. No se recomienda la administración de REYATAZ y leche infantil utilizando un biberón porque puede que no se administre la dosis completa.

Para consultar los detalles sobre la preparación y administración de REYATAZ polvo oral y las instrucciones de uso, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

Combinación de rifampicina con dosis bajas de ritonavir de forma concomitante (ver sección 4.5).

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

Atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática y en pacientes con insuficiencia hepática se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas (ver las secciones 4.2 y 4.3). No se ha establecido la seguridad y eficacia de REYATAZ en pacientes con alteraciones hepáticas significativas subyacentes. Los pacientes con hepatitis crónica B o C tratados con tratamiento antirretroviral combinado presentan un riesgo aumentado de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En el caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consultar también la Ficha Técnica de estos medicamentos (ver sección 4.8).

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

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

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

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

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

En ensayos clínicos, REYATAZ (con o sin ritonavir) ha demostrado que induce dislipemia en menor proporción que los comparadores

Hiperbilirrubinemia
En pacientes que recibieron REYATAZ se observaron elevaciones reversibles de bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionadas con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) (ver sección 4.8). El aumento de las transaminasas hepáticas que se presentan con bilirrubina elevada en pacientes que reciben REYATAZ se debe evaluar para etiologías alternativas. Se debe considerar un tratamiento antirretroviral alternativo a REYATAZ si el paciente está afectado de ictericia o icterus

escleral. No se recomienda una reducción de la dosis de atazanavir porque puede provocar una disminución del efecto terapéutico o el desarrollo de resistencia.

Indinavir está también asociado con la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debida a la inhibición de la UGT. Las combinaciones de REYATAZ e indinavir no se han estudiado y no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos (ver sección 4.5).

Colelitiasis
Se han notificado casos de colelitiasis en pacientes tratados con REYATAZ (ver sección 4.8). Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron complicaciones. Se debe considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de colelitiasis.

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

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

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

Rash y síndromes asociados
Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con REYATAZ.

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con REYATAZ. Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas, y se deben monitorizar estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Se debe suspender el tratamiento con REYATAZ si se desarrolla erupción grave.

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

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

No se recomienda la administración de forma conjunta de REYATAZ con nevirapina o efavirenz (ver sección 4.5).
Si se requiere la administración de forma conjunta de REYATAZ con un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN), se podría considerar un aumento de la dosis tanto de REYATAZ como de ritonavir hasta 400 mg y 200 mg, respectivamente, en combinación con efavirenz, junto con una estrecha monitorización clínica.

Atazanavir se metaboliza principalmente por el CYP3A4. No se recomienda la administración de forma conjunta de REYATAZ con ritonavir y medicamentos que inducen el CYP3A4 (ver las secciones 4.3 y 4.5).

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

No se recomienda la administración de forma conjunta de voriconazol y REYATAZ con ritonavir, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol.

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

No se recomienda el uso concomitante de REYATAZ/ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4 a menos que el potencial beneficio del tratamiento supere el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluido síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5).

El uso concomitante de salmeterol y REYATAZ/ritonavir puede producir un aumento de los efectos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol. No se recomienda la administración de forma conjunta de salmeterol y REYATAZ (ver sección 4.5).

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

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

No se ha estudiado la administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir con otros anticonceptivos hormonales o anticonceptivos orales que contengan progestágenos distintos de norgestimato o noretindrona, y por lo tanto se debe evitar (ver sección 4.5).

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

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

Excipientes
Fenilcetonuria
REYATAZ polvo oral contiene aspartamo como agente edulcorante. El aspartamo es una fuente de fenilalanina, y por lo tanto, puede no ser adecuado para personas con fenilcetonuria.

Población diabética
REYATAZ polvo oral contiene 1305,15 mg de sacarosa por sobre. A la dosis pediátrica recomendada, REYATAZ polvo oral contiene 3915,45 mg de sacarosa por 150 mg de atazanavir, 5220,60 mg de sacarosa por 200 mg de atazanavir, 6525,75 mg de sacarosa por 250 mg de atazanavir, y 7830,90 mg de sacarosa por 300 mg de atazanavir. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando REYATAZ y ritonavir se administran de forma conjunta, el perfil de interacción del metabolismo de ritonavir puede predominar porque ritonavir es un inhibidor del CYP3A4 más potente que atazanavir. Se debe consultar la Ficha Técnica de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ y ritonavir.

Atazanavir se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático CYP3A4, al que inhibe. Por lo tanto, REYATAZ con ritonavir está contraindicado con otros medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que tengan un margen terapéutico estrecho: astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam administrado por vía oral, y alcaloides ergóticos, especialmente ergotamina y dihidroergotamina (ver sección 4.3).

Otras interacciones
Las interacciones entre atazanavir/ritonavir y los inhibidores de la proteasa, agentes antirretrovirales distintos de los inhibidores de la proteasa, y otros medicamentos no antirretrovirales se describen en la tabla siguiente ("↑" indica aumento, "↓" disminución, "↔" sin cambio). Si están disponibles, se incluyen entre paréntesis los intervalos de confianza (IC) del 90%. Los estudios presentados en la Tabla 2 se realizaron en sujetos sanos a menos que se especifique lo contrario. Es importante conocer que muchos estudios se realizaron con atazanavir sin potenciar, que no es la pauta posológica aprobada de atazanavir.

Tabla 2: Interacciones entre REYATAZ y otros medicamentos

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración de forma conjunta
ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la proteasa: No se ha estudiado la administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir y otros inhibidores de la proteasa pero sería de esperar un aumento de la exposición a otros inhibidores de la proteasa. Por lo tanto, no se recomienda esta administración de forma conjunta.		

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día) Estudios realizados en pacientes infectados por VIH	Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) * * En un análisis combinado de varios ensayos clínicos, se comparó atazanavir/ritonavir 300/100 mg administrados de forma conjunta con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n= 39) con atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n= 33). La eficacia de REYATAZ/ritonavir en combinación con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes pretratados se ha demostrado en el ensayo clínico 045 y en el tratamiento de pacientes naive en el ensayo clínico 138 (ver las secciones 4.8 y 5.1). Se desconoce el mecanismo de interacción entre atazanavir y tenofovir disoproxil fumarato.	
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Tenofovir disoproxil fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINNs)		
Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*	No se recomienda la administración de forma conjunta de efavirenz con REYATAZ/ritonavir (ver sección 4.4)
Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 200 mg una vez al día)	Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Cuando se comparó con REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día durante la tarde sin efavirenz. Esta disminución de la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de la interacción efavirenz/atazanavir es la inducción del CYP3A4. ** Basado en una comparación histórica.	

Nevirapina 200 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día) Estudio realizado en pacientes infectados por VIH	Nevirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) * * Cuando se comparó con REYATAZ 300 mg y ritonavir 100 mg sin nevirapina. Esta disminución en la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de la interacción nevirapina/atazanavir es la inducción del CYP3A4.	No se recomienda la administración de forma conjunta de nevirapina con REYATAZ/ritonavir (ver sección 4.4)
Inhibidores de la Integrasa		
Raltegravir 400 mg dos veces al día (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{max} ↑24% Raltegravir C_{12h} ↑77% El mecanismo es la inhibición de la UGT1A1.	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
Inhibidores de la Proteasa del VHC		
Boceprevir 800 mg tres veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)	boceprevir AUC ↔5% boceprevir C_{max} ↔7% boceprevir C_{min} ↔18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C_{max} ↓ 25% atazanavir C_{min} ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C_{max} ↓ 27% ritonavir C_{min} ↓ 45%	La administración de forma conjunta de atazanavir/ritonavir con boceprevir dio como resultado una exposición menor a atazanavir, que puede estar asociada con una menor eficacia y una pérdida del control del VIH. Esta administración de forma conjunta se podría valorar caso a caso cuando se considere necesario, en pacientes con cargas virales del VIH suprimidas y con cepas virales del VIH sin sospecha de resistencia al tratamiento frente al VIH. Se garantizará un aumento de la monitorización clínica y de laboratorio de la supresión del VIH.
ANTIBIÓTICOS		

Claritromicina 500 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	Claritromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Claritromicina C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Claritromicina C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH claritromicina 14-OH claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritromicina C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritromicina C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) La reducción de dosis de claritromicina puede originar concentraciones subterapéuticas de 14-OH claritromicina. El mecanismo de la interacción claritromicina/atazanavir es la inhibición del CYP3A4.	No se pueden hacer recomendaciones en relación a la reducción de dosis; por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se administre de forma conjunta REYATAZ/ritonavir con claritromicina.
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir.	Se deben utilizar con precaución ketoconazol e itraconazol con REYATAZ/ritonavir. No se recomiendan dosis elevadas de ketoconazol e itraconazol (>200 mg/día).
Itraconazol	Itraconazol, como ketoconazol, es un potente inhibidor así como un sustrato del CYP3A4.	
	En base a los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa potenciados y ketoconazol, donde el AUC de ketoconazol mostró un aumento de 3 veces, es de esperar que REYATAZ/ ritonavir aumente las concentraciones de ketoconazol o itraconazol.	

Voriconazol 200 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día) Sujetos con al menos un alelo CYP2C19 funcional.	Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%) En la mayoría de los pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se espera una reducción en las exposiciones a voriconazol y atazanavir.	No se recomienda la administración de forma conjunta de voriconazol y REYATAZ/ritonavir a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver sección 4.4). Cuando se requiera tratamiento con voriconazol, se debe determinar, si es posible, el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Por lo tanto, si la combinación es inevitable, las recomendaciones según el status del CYP2C19 son las siguientes: - en pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica por la pérdida de eficacia tanto de voriconazol (signos clínicos) como de atazanavir (respuesta virológica). - en pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica y de laboratorio por las reacciones adversas asociadas a voriconazol. Si no es posible realizar la determinación del genotipo, se debe realizar una completa monitorización de la seguridad y eficacia.

Voriconazol 50 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día) Sujetos sin un alelo CYP2C19 funcional.	Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1.020%) Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%) En un pequeño número de pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se esperan exposiciones a voriconazol significativamente aumentadas.	
Fluconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día)	Las concentraciones de atazanavir y fluconazol no se modificaron significativamente cuando REYATAZ/ ritonavir se administró de forma conjunta con fluconazol.	No se necesitan ajustes de dosis para REYATAZ/ritonavir y fluconazol.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina 150 mg dos veces a la semana (atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día)	Rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutina C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutina C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** Cuando se comparó con rifabutina 150 mg una vez al día sola. Rifabutina total y 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑119% (↑78% ↑169%). En estudios previos, la farmacocinética de atazanavir no fue alterada por rifabutina.	Cuando se administra con REYATAZ/ritonavir, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo Lunes-Miércoles-Viernes). Se deberá asegurar un aumento de la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveitis debido a un aumento esperado en la exposición a rifabutina. Se recomienda una posterior reducción de dosis de rifabutina a 150 mg dos veces a la semana en los días establecidos para los pacientes que no toleren dosis de 150 mg 3 veces por semana. Se debe tener en cuenta que la dosis dos veces a la semana de 150 mg podría no aportar una exposición óptima a rifabutina y por tanto conducir a un riesgo de resistencia a rifamicina y al fracaso del tratamiento. No se necesita ajuste de dosis para REYATAZ/ritonavir.

Rifampicina	La rifampicina es un inductor potente del CYP3A4 y se ha demostrado que causa una disminución del 72% en el AUC de atazanavir, lo que puede producir fracaso virológico y desarrollo de resistencias. Durante los intentos para superar la disminución de la exposición mediante un aumento de la dosis de REYATAZ u otros inhibidores de la proteasa con ritonavir, se ha observado una alta frecuencia de reacciones hepáticas.	La combinación de rifampicina y REYATAZ con dosis bajas de ritonavir de forma concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIPSICÓTICOS		
Quetiapina	Se espera un aumento de las concentraciones de quetiapina, debido a la inhibición del CYP3A4 por REYATAZ.	La administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir con quetiapina está contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede llevar a coma (ver sección 4.3).
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
Antagonistas del receptor-H_2		
Sin Tenofovir		
En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a la dosis recomendada de 300/100 mg una vez al día		**Para pacientes que no estén tomando tenofovir,** si se administra de forma conjunta REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg y antagonistas de receptores-H_2, no se debe superar una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces al día. Si fuese necesaria una dosis mayor de un antagonista de receptor-H_2 (p. ej. 40 mg de famotidina dos veces al día o equivalente) se puede considerar un aumento de la dosis de REYATAZ/ritonavir desde 300/100 mg hasta 400/100 mg.
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C_{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C_{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C_{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
En voluntarios sanos con atazanavir/ritonavir a una dosis aumentada de 400/100 mg una vez al día		
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C_{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Con Tenofovir 300 mg una vez al día		
En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a la dosis recomendada de 300/100 mg una vez al día		**Para pacientes que estén tomando tenofovir,** si se administra de forma conjunta REYATAZ/ritonavir con tenofovir y un antagonista de receptor-H_2, se recomienda un aumento de la dosis de REYATAZ hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe superar
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C_{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C_{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C_{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C_{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	

En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a una dosis aumentada de 400/100 mg una vez al día		una dosis equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día.
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C_{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C_{min} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15)*	
	* Cuando se comparó con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día y tenofovir disoproxil fumarato 300 mg todos como dosis única con comida. Si se comparase con atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg *sin tenofovir*, se esperaría que las concentraciones de atazanavir disminuyesen adicionalmente alrededor de un 20%. El mecanismo de interacción es un descenso de la solubilidad de atazanavir en la misma medida que el pH intragástrico aumenta con los bloqueantes H_2.	
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol 40 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (am): 2 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	No se recomienda la administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir con inhibidores de la bomba de protones. Si la combinación de

Omeprazol 20 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (am): 1 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día. El descenso en AUC, C_{max}, y C_{min} no se mitigó cuando una dosis aumentada de REYATAZ/ritonavir (400/100 mg una vez al día) se separó temporalmente del omeprazol 12 horas. Aunque no se ha estudiado, se esperan resultados similares con otros inhibidores de la bomba de protones. Este descenso en la exposición a atazanavir podría causar un impacto negativo en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de interacción es un descenso de la solubilidad de atazanavir en la misma medida que el pH intragástrico aumenta con los inhibidores de la bomba de protones.	REYATAZ/ritonavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda una estrecha monitorización clínica en combinación con un aumento de la dosis de REYATAZ hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir; no se deben superar las dosis de inhibidor de la bomba de protones comparables a 20 mg de omeprazol (ver sección 4.4).
Antiácidos		
Antiácidos y medicamentos que contienen tampones	Las concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir pueden ser la consecuencia del aumento del pH gástrico si se administran antiácidos, incluidos medicamentos tamponados, con REYATAZ/ritonavir.	REYATAZ/ritonavir se debe administrar 2 horas antes o 1 hora después de los antiácidos o medicamentos tamponados.
ANTAGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR-ALFA 1		
Alfuzosina	Posible aumento de las concentraciones de alfuzosina que puede producir hipotensión. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir/ritonavir.	La administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir con alfuzosina está contraindicada (ver sección 4.3)
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	La administración de forma conjunta con REYATAZ/ritonavir tiene el potencial de producir una disminución o, menos a menudo, un aumento del INR (siglas en inglés de *International Normalised Ratio* o Índice Internacional Normalizado).	Se recomienda monitorizar estrechamente el INR durante el tratamiento con REYATAZ/ritonavir, especialmente al inicio del tratamiento.

ANTIEPILÉPTICOS		
Carbamazepina	REYATAZ/ritonavir puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina debido a la inhibición del CYP3A4. Debido al efector inductor de carbamazepina, no se puede descartar una reducción en la exposición a REYATAZ/ritonavir.	Carbamazepina se debe utilizar con precaución en combinación con REYATAZ/ritonavir. Si es necesario, monitorizar las concentraciones séricas de carbamazepina y ajustar la dosis en consecuencia. Se debe realizar una estrecha monitorización de la respuesta virológica del paciente.
Fenitoína, fenobarbital	Ritonavir puede disminuir los niveles plasmáticos de fenitoína y/o fenobarbital debido a la inducción del CYP2C9 y CYP2C19. Debido al efecto inductor de fenitoína/fenobarbital, no se puede descartar una reducción en la exposición a REYATAZ/ritonavir.	Fenobarbital y fenitoína se deben utilizar con precaución en combinación con REYATAZ/ritonavir. Cuando REYATAZ/ritonavir se administra de forma conjunta con fenitoína o fenobarbital, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis de fenitoína o fenobarbital. Se debe realizar una estrecha monitorización de la respuesta virológica del paciente.
Lamotrigina	La administración de forma conjunta de lamotrigina y REYATAZ/ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lamotrigina debido a la inducción de la UGT1A4.	Lamotrigina se debe utilizar con precaución en combinación con REYATAZ/ritonavir. Si es necesario, monitorizar las concentraciones de lamotrigina y ajustar la dosis en consecuencia.
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOSUPRESORES		
Antineoplásicos		
Irinotecan	Atazanavir inhibe la UGT y puede interferir con el metabolismo del irinotecan, produciendo un aumento de las toxicidades de irinotecan.	Si REYATAZ/ritonavir se administra de forma conjunta con irinotecan, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente por si aparecen reacciones adversas relacionadas con irinotecan.
Inmunosupresores		
Ciclosporina **Tacrolimus** **Sirolimus**	Las concentraciones de estos inmunosupresores pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con REYATAZ/ritonavir debido a la inhibición del CYP3A4.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos medicamentos hasta que los niveles plasmáticos se hayan estabilizado.
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Antiarrítmicos		

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

CORTICOSTEROIDES		
Fluticasona propionato intranasal 50 µg 4 veces al día durante 7 días (ritonavir 100 mg cápsulas dos veces al día)	Los niveles plasmáticos de fluticasona propionato aumentaron significativamente, mientras que los niveles intrínsecos de cortisol disminuyeron aproximadamente un 86% (90% intervalo de confianza 82-89%). Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal en pacientes a los que se administró conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; esto podría ocurrir también con otros corticosteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A como budesonida. Todavía se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4.	No se recomienda la administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir y estos glucocorticoides, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides (ver sección 4.4). Se debe considerar una reducción de la dosis de los glucocorticoides con una monitorización estrecha de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide que no sea sustrato del CYP3A4 (p.ej. beclometasona). Además en caso de retirada del glucocorticoide, se puede requerir una reducción progresiva de la dosis durante un mayor periodo de tiempo.
DISFUNCIÓN ERÉCTIL		
Inhibidores PDE5		
Sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo	Sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo se metabolizan mediante el CYP3A4. La administración de forma conjunta con REYATAZ/ritonavir puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los acontecimientos adversos asociados a la PDE5, incluidos hipotensión, cambios en la visión y priapismo. El mecanismo de esta interacción es la inhibición del CYP3A4.	Se debe advertir a los pacientes sobre estos posibles efectos adversos cuando se utilizan inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil con REYATAZ/ritonavir (ver sección 4.4). Ver también HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR en esta tabla para mayor información sobre la administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir con sildenafilo.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	Se puede esperar que la utilización concomitante de la hierba de San Juan con REYATAZ/ritonavir produzca una reducción significativa de los niveles plasmáticos de atazanavir. Este efecto se puede deber a una inducción del CYP3A4. Hay riesgo de pérdida de efecto terapéutico y de desarrollo de resistencia (ver sección 4.3).	La administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir con productos que contengan hierba de San Juan está contraindicada.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		

Etinilestradiol 25 µg + norgestimato (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Etinilestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimato AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimato C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimato C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Aunque la concentración de etinilestradiol aumentó con atazanavir administrado sólo, debido a la inhibición tanto de UGT como de CYP3A4 por atazanavir, el efecto neto de atazanavir/ritonavir es un descenso en los niveles de etinilestradiol debido al efecto inductor de ritonavir. El aumento en la exposición a un progestágeno, puede producir efectos secundarios relacionados (p.ej. resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y pequeños sangrados vaginales) afectando posiblemente al cumplimiento del tratamiento.	Si se administra un anticonceptivo oral con REYATAZ/ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral contenga como mínimo 30 µg de etinilestradiol y que al paciente se le recuerde el cumplimiento estricto de la pauta posológica del anticonceptivo. La administración de forma conjunta de REYATAZ/ritonavir con otros anticonceptivos hormonales o anticonceptivos orales que contengan progestágenos distintos de norgestimato no se ha estudiado y por lo tanto se debe evitar. Se recomienda un método alternativo fiable de anticoncepción.
AGENTES QUE DISMINUYEN EL CONTENIDO LIPÍDICO		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Simvastatina **Lovastatina**	Simvastatina y lovastatina son altamente dependientes del CYP3A4 para su metabolismo y la administración de forma conjunta con REYATAZ/ritonavir puede producir un aumento de sus concentraciones.	La administración de forma conjunta de simvastatina o lovastatina con REYATAZ está contraindicada debido al riesgo aumentado de miopatía incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.3).
Atorvastatina	El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar también con atorvastatina, que también se metaboliza mediante el CYP3A4.	No se recomienda la administración de forma conjunta de atorvastatina con REYATAZ. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización de la seguridad (ver sección 4.4).

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

El estudio evaluó a 40 recién nacidos que habían recibido tratamiento antirretroviral profiláctico (que no incluía REYATAZ) y fueron negativos para el ADN del VIH-1 en el momento del parto y/o durante los primeros seis meses post-parto. Tres de los 20 recién nacidos (15%) de mujeres tratadas con REYATAZ/ritonavir 300/100 mg y cuatro de los 20 recién nacidos (20%) de mujeres tratadas con REYATAZ/ritonavir 400/100 mg desarrollaron bilirrubina grado 3-4. No hubo evidencia de ictericia patológica y seis de los 40 recién nacidos en este estudio recibieron fototerapia durante un máximo de 4 días. No se reportaron casos de kernicterus en neonatos.

Para consultar las recomendaciones de dosis ver sección 4.2, y para consultar los datos farmacocinéticos ver sección 5.2.

Se desconoce si REYATAZ administrado a la madre durante el embarazo exacerbará la hiperbilirrubinemia fisiológica y dará lugar a kernicterus en neonatos y lactantes. Se debe considerar un control adicional durante el periodo anterior al parto.

Lactancia
Se desconoce si atazanavir o los metabolitos de atazanavir se excretan en la leche materna. Los estudios realizados en ratas revelaron que atazanavir se excreta en la leche. Como regla general, se recomienda que las mujeres con infección por VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que se ha notificado la aparición de mareos durante el tratamiento con pautas posológicas que contenían REYATAZ (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

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

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

Entre los pacientes que recibieron REYATAZ 400 mg una vez al día o REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día, las únicas reacciones adversas de cualquier importancia notificadas con mucha frecuencia con al menos una posible relación con pautas posológicas que contienen REYATAZ y uno o varios ITIANs fueron náuseas (20%), diarrea (10%), e ictericia (13%). Entre los pacientes que recibieron REYATAZ 300 mg con ritonavir 100 mg, la frecuencia de ictericia fue del 19%. En la mayoría de los casos, la ictericia fue notificada de unos días a unos meses tras el inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas
La evaluación de las reacciones adversas de REYATAZ se basa en los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. La frecuencia se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes

(≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

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

administración:	raras: marcha anormal

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

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

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

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

Rash y síndromes asociados
Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con REYATAZ.

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con el uso de REYATAZ (ver sección 4.4).

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

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

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

Población pediátrica
En un ensayo clínico AI424-020, pacientes pediátricos de 3 meses a 18 años de edad que recibieron la formulación del polvo oral o la formulación en cápsulas, recibieron tratamiento con REYATAZ durante una media de 115 semanas. El perfil de seguridad en este ensayo fue en general comparable al

observado en adultos. En pacientes pediátricos se notificó bloqueo auriculoventricular asintomático, tanto de primer grado (23%) como de segundo grado (1%). La alteración de laboratorio notificada más frecuentemente en pacientes pediátricos que recibían REYATAZ fue elevación de la bilirrubina total (≥ 2,6 veces el LSN, Grado 3-4) que ocurrió en el 45% de los pacientes.

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

Otras poblaciones especiales
Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C
Entre los 1.151 pacientes que recibieron atazanavir 400 mg una vez al día, 177 estaban coinfectados con hepatitis B ó C crónica, y entre los 655 pacientes que recibieron atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día, 97 pacientes estaban coinfectados con hepatitis B ó C crónica. Los pacientes coinfectados presentaron más probabilidad de aumento de los niveles basales de transaminasas hepáticas que aquellos sin hepatitis viral crónica. No se observaron diferencias en la frecuencia de aumento de bilirrubina entre estos pacientes y aquellos que no presentaban hepatitis viral. La frecuencia de tratamiento para los nuevos casos de hepatitis o elevaciones de transaminasas en pacientes coinfectados fue comparable entre REYATAZ y otras pautas posológicas comparadoras (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La experiencia en humanos de sobredosis aguda con REYATAZ es limitada. Voluntarios sanos han recibido dosis únicas de hasta 1.200 mg sin que se produjesen efectos indeseables sintomáticos. A dosis altas que pueden provocar exposiciones altas al medicamento, puede observarse ictericia debida a hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) (sin cambios asociados en las pruebas de función hepática) o prolongación del intervalo PR (ver las secciones 4.4 y 4.8).

El tratamiento de la sobredosis con REYATAZ debe consistir en medidas generales de apoyo, incluyendo monitorización de las constantes vitales y electrocardiograma (ECG), y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, se debe eliminar el atazanavir no absorbido mediante emésis o lavado gástrico. También se puede utilizar la administración de carbón activo para ayudar a la eliminación del medicamento no absorbido. No hay un antídoto específico para la sobredosis con REYATAZ. Puesto que atazanavir se metaboliza ampliamente en el hígado y se une intensamente a proteínas, es improbable que la diálisis sea beneficiosa para eliminar cantidades significativas de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

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

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

Frecuencia	Mutación IP *de novo* (n= 26)[a]
> 20%	ninguna
10-20%	ninguna

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

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

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

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

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

[a] Número de pacientes con genotipos pareados clasificados como fracaso virológico (ARN VIH ≥ 400 copias/ml).
[b] Diez pacientes tuvieron una resistencia fenotípica basal a atazanavir + ritonavir (pérdida de susceptibilidad [FC]>5,2 veces). La pérdida de susceptibilidad en cultivos celulares con respecto a la cepa salvaje de referencia se calculó utilizando PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

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

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

Resultados clínicos

En pacientes naive adultos
El *estudio 138* es un estudio internacional, aleatorizado, abierto, multicéntrico, prospectivo de 883 pacientes naive con tratamiento antirretroviral, comparando REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg una vez al día) con lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg dos veces al día), cada uno en combinación con dosis fijas de tenofovir/emtricitabina (300 mg/200 mg comprimidos una vez al día). El brazo de REYATAZ/ritonavir demostró una eficacia antiviral similar (no inferior) comparada con el brazo lopinavir/ritonavir, como se evaluó por la proporción de pacientes con ARN de VIH < 50 copias /ml en la semana 48 (Tabla 5).

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

La media del recuento de células CD4 basal fue 214 células/mm^3 (rango: 2 a 810 células/mm^3) y la media del ARN del VIH-1 plasmático basal fue 4,94 log_{10} copias/ml (rango: 2,6 a 5,88 log_{10} copias/ml). El brazo de REYATAZ/ritonavir tuvo una eficacia antiviral similar (no inferior) comparada con el brazo lopinavir/ritonavir, como se evaluó por la proporción de pacientes con ARN de VIH < 50 copias /ml en la semana 48: 78% de pacientes en REYATAZ/ritonavir comparado con 76% en lopinavir/ritonavir (diferencia estimada de ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [IC 95%, -3,8%, 7,1%] de acuerdo con la Respuesta Virológica Confirmada y la definición de respuesta: pacientes que no completan el estudio = Fallo (NC = F).

En un análisis por protocolo que excluyó a los pacientes que no completaron el estudio (es decir, pacientes que discontinuaron antes de la determinación del ARN del VIH de la semana 48) y a los pacientes con desviaciones mayores del protocolo, la proporción de pacientes con ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48 fue del 86% (338/392) para REYATAZ/ritonavir y del 89% (332/372) para lopinavir/ritonavir (diferencia estimada de ATV/r-LPV/r: -3% [IC 95%, -7,6%, 1,5%].

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

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

[a] La media basal del recuento CD4 fue 214 células/mm^3 (rango 2 a 810 células/mm^3) y la media basal del ARN VIH-1 en plasma fue 4,94 log_{10} copias/ml (rango 2,6 a 5,88 log_{10} copias/ml)
[b] REYATAZ/RTV con tenofovir/emtricitabina (dosis fijas 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).
[c] Lopinavir/RTV con tenofovir/emtricitabina (dosis fijas 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).
[d] Análisis por intención de tratar, con valores perdidos considerados como fallos.
[e] Análisis por protocolo: excluyendo pacientes que no completaron el estudio y pacientes con desviaciones mayores del protocolo.
[f] Número de pacientes evaluables.

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

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

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

Parámetro	ATV/RTV[b] (300 mg/ 100 mg una vez al día) n= 120		LPV/RTV[c] (400 mg/ 100 mg dos veces al día) n= 123		Diferencia ponderada en el tiempo ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% IC[d]]	
	Semana 48	**Semana 96**	**Semana 48**	**Semana 96**	**Semana 48**	**Semana 96**
Media del cambio del ARN VIH frente al nivel basal, log_{10} copias/ml						
Todos los pacientes	-1,93 (n= 90[e])	-2,29 (n= 64)	-1,87 (n= 99)	-2,08 (n= 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
ARN VIH < 50 copias/ml, %[f] (respondedor/evaluable)						
Todos los pacientes	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ARN VIH < 50 copias/ml mediante mutaciones basales a IP,[f, g] % (respondedor/evaluable)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Media del cambio de CD4 frente al nivel basal, células/mm^3						
Todos los pacientes	110 (n= 83)	122 (n= 60)	121 (n= 94)	154 (n= 60)	NA	NA

[a] La media basal del recuento de CD4 fue 337 células/mm^3 (rango: 14 a 1.543 células /mm^3) y la media basal del nivel plasmático ARN VIH-1 fue 4,4 log_{10} copias/ml (rango: 2,6 a 5,88 log_{10} copias/ml).
[b] ATV/RTV con tenofovir/emtricitabina (dosis fija 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).
[c] LPV/RTV con tenofovir/emtricitabina (dosis fija 300 mg/200 mg comprimidos una vez al día).
[d] Intervalo de Confianza.
[e] Número de pacientes evaluables.
[f] Análisis por intención de tratar con valores perdidos considerados como fracasos. Respondedores a LPV/RTV que completaron el tratamiento antes de la semana 96 se excluyen del análisis a 96 semanas. La proporción de pacientes con ARN VIH < 400 copias/ml fue 53% y 43% para ATV/RTV y 54% y 46% para LPV/RTV a la semana 48 y 96 respectivamente.
[g] Mutaciones seleccionadas incluyen cualquier cambio en las posiciones L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, y L90 (0-2, 3, 4 o más) a nivel basal.
NA = no aplicable.

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

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

REYATAZ + saquinavir se mostró inferior a lopinavir + ritonavir.

Población pediátrica
Ensayos pediátricos con REYATAZ cápsulas
La evaluación de la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de REYATAZ se basa en los datos del ensayo clínico AI424-020, abierto, multicéntrico y realizado en pacientes desde 3 meses hasta 21 años de edad. En general en este ensayo, 182 pacientes pediátricos (81 naive y

101 pretratados con antirretrovirales) recibieron REYATAZ (cápsulas o polvo oral), con o sin ritonavir, una vez al día, en combinación con dos ITIANs.

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

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

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

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

[a] Análisis por intención de tratar, con valores pérdidos considerados como fracasos.
[b] Número de pacientes evaluables.
[c] Mutaciones mayores a IP: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY,I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; Mutaciones menores a IP: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.
[d] Incluye pacientes con datos de resistencia en el momento basal.
NA = no aplicable.

Ensayos pediátricos con REYATAZ polvo oral
La evaluación de la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y respuesta virológica de REYATAZ polvo oral se basa en los datos de dos ensayos clínicos abiertos, multicéntricos.

- AI424-397 (PRINCE I): En pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 6 años de edad
- AI424-451 (PRINCE II): En pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 11 años de edad

En estos estudios, 155 pacientes (59 naive y 96 pretratados con antirretrovirales) recibieron REYATAZ polvo oral y ritonavir una vez al día, en combinación con dos ITIANs.

Para la inclusión en ambos ensayos, los pacientes naive tenían que tener sensibilidad genotípica a REYATAZ y dos ITIANs, y los pacientes pretratados tenían que tener sensibilidad genotípica y fenotípica documentada a REYATAZ y al menos 2 ITIANs. Los pacientes expuestos únicamente a antirretrovirales *in utero* o en el momento del parto se consideraron naive. Los pacientes que recibieron REYATAZ o REYATAZ/ritonavir en cualquier momento antes del reclutamiento en el estudio o aquellos que tenían antecedentes de fracaso al tratamiento con dos o más inhibidores de la proteasa, resistencia al inhibidor de la proteasa o evidencia de existencia previa de alteraciones cardíacas fueron excluidos de los ensayos. La resistencia al inhibidor de la proteasa fue definida como resistencia genotípica a atazanavir o a los ITIANs de la pauta, basada en el criterio de 1) ninguna

mutación mayor: I50L, I84V, N88S y 2) ≥ 2 de las siguientes mutaciones menores o resistencias cruzadas: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

En la semana 48 había 134 pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 11 años de edad que recibieron REYATAZ polvo oral con ritonavir y cuya eficacia fue evaluada. Estos datos se presentan en la Tabla 8. En los pacientes pediátricos naive, la media del recuento basal de células CD4 fue 930 células/mm^3 (rango: 46 a 2291 células/mm^3) y la media del ARN del VIH-1 basal en plasma fue 4,81 log_{10} copias/ml (rango: 3,4 a 5,9 log_{10} copias/ml). En los pacientes pediátricos pretratados, la media del recuento basal de células CD4 fue 1441 células/mm^3 (rango: 84 a 5703 células/mm^3) y la media del ARN del VIH-1 basal en plasma fue 4,67 log_{10} copias/ml (rango: 2,0 a 5,9 log_{10} copias/ml).

Tabla 8: Resultados de Eficacia del polvo oral (pacientes pediátricos de al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso) en la semana 48 (Estudios AI424-397 y AI424-451)

Parámetro	Pacientes naive REYATAZ Polvo/ritonavir n= 52	Pacientes pretratados REYATAZ Polvo/ritonavir n= 82
ARN VIH <50 copias/ml, %[a]		
al menos 5 a < 10 kg (REYATAZ 150 y 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
al menos 10 a < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
al menos 15 a < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
al menos 25 a < 35 kg	-	50,0 (1/2)
ARN VIH <400 copias/ml, %[a]		
al menos 5 a < 10 kg (REYATAZ 150 y 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
al menos 10 a < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
al menos 15 a < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
al menos 25 a < 35 kg	-	50,0 (1/2)
Media del cambio de CD4 frente al nivel basal, células/mm^3		
al menos 5 a < 10 kg (REYATAZ 150 y 200 mg)	293 (n=7)	63 (n=16)
al menos 10 a < 15 kg	293 (n=11)	307 (n=8)
al menos 15 a < 25 kg	305 (n=9)	374 (n=12)
al menos 25 a < 35 kg	-	213 (n=1)

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Efecto de los alimentos: la administración de forma conjunta de REYATAZ y ritonavir con alimentos optimiza la biodisponibilidad del atazanavir. La administración de forma conjunta de una dosis única de 300 mg de REYATAZ y una dosis de 100 mg de ritonavir junto con una comida ligera produjo un aumento del 33% en el AUC y un aumento del 40% tanto de la C_{max} como de la concentración a 24 horas de atazanavir con relación a las condiciones en ayunas. La administración de forma conjunta con una comida con un alto contenido en grasas no afectó al AUC de atazanavir con relación a las condiciones en ayunas y la C_{max} estuvo dentro del 11% de los valores en ayunas. La concentración a 24 horas tras una comida con alto contenido en grasas se incrementó en aproximadamente un 33% debido al retraso en la absorción; el T_{max} medio aumentó de 2,0 a 5,0 horas. La administración de REYATAZ con ritonavir junto con una comida ligera o con un alto contenido en grasas disminuyó el coeficiente de variación de la AUC y de la C_{max} en aproximadamente un 25% comparado con el estado en ayunas. Con el fin de aumentar la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad, se deberá administrar REYATAZ junto con alimentos.

Distribución: atazanavir se une aproximadamente en un 86% a las proteínas séricas humanas en concentraciones que oscilan entre 100 y 10.000 ng/ml. Atazanavir se une tanto a la glicoproteína alfa-1-ácido (AAG) como a la albúmina en un grado similar (89% y 86% respectivamente, a 1.000 ng/ml). En un estudio de dosis múltiples en pacientes infectados por VIH a los que se administró 400 mg de atazanavir una vez al día con una comida ligera durante 12 semanas, se detectó atazanavir en el líquido cefalorraquídeo y en el semen.

Metabolismo: los estudios en seres humanos y los estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos han demostrado que atazanavir se metaboliza principalmente a metabolitos oxigenados por el isozima CYP3A4. Los metabolitos a continuación se eliminan mediante la bilis en forma de metabolitos libres o glucuronidados. Las vías metabólicas menores adicionales consisten en la N-desalquilación y la hidrólisis. Se han descrito dos metabolitos menores de atazanavir en plasma. Ninguno de los dos metabolitos demostró actividad antiviral *in vitro.*

Eliminación: tras una dosis única de 400 mg de ^{14}C-atazanavir, el 79% y el 13% de la radioactividad total se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente. El fármaco inalterado representó aproximadamente el 20% y el 7% de la dosis administrada en las heces y en la orina, respectivamente. La excreción media urinaria del medicamento inalterado fue del 7% tras 2 semanas de dosificación a 800 mg una vez al día. La vida media dentro de un intervalo de dosis de atazanavir en pacientes adultos infectados por VIH (n= 33, estudios combinados) fue de 12 horas en estado de equilibrio tras una dosis diaria de 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día con una comida ligera.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: en sujetos sanos, la eliminación renal de atazanavir inalterado fue de aproximadamente el 7% de la dosis administrada. No existen datos farmacocinéticos disponibles para REYATAZ con ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. REYATAZ (sin ritonavir) se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (n= 20), incluyendo aquellos sometidos a hemodiálisis, a dosis múltiples de 400 mg una vez al día. Aunque este estudio presentó algunas limitaciones (p.ej. no se estudiaron las concentraciones del medicamento libre en plasma), los resultados sugirieron que los parámetros farmacocinéticos de atazanavir disminuyeron del 30% al 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis comparados con los pacientes con función renal normal. Se desconoce el mecanismo de este descenso (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática: atazanavir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de atazanavir tras una dosis de 300 mg más ritonavir. Se espera que las concentraciones de atazanavir con o sin ritonavir aumenten en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

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

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

Embarazo:
Los datos farmacocinéticos procedentes de mujeres embarazadas infectadas por VIH que recibieron REYATAZ cápsulas con ritonavir se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Farmacocinética en estado de equilibrio de atazanavir con ritonavir administrados con alimentos en mujeres embarazadas infectadas por VIH

	atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg		
Parámetro Farmacocinético	**Segundo Trimestre** (n=9)	**Tercer Trimestre** (n=20)	**post-parto**[a] (n=36)
C_{max} ng/ml Media geométrica (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Media geométrica (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/ml[b] Media geométrica (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual, sin efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos a dosis maternalmente tóxicas. En conejas preñadas se observaron lesiones macroscópicas del estómago e intestinos una vez muertas o moribundas, después de dosis maternales entre 2 y 4 veces la dosis más alta administrada en el estudio de desarrollo embrionario definitivo. En la valoración del desarrollo antes y después del nacimiento en ratas, atazanavir produjo una reducción transitoria en el peso corporal en las camadas a dosis maternalmente tóxicas. La exposición sistémica a atazanavir a dosis que daban lugar a toxicidad en la madre, fue al menos igual o ligeramente mayor que la observada en humanos a los que se administraron 400 mg una vez al día.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Aspartamo (E951)
Sacarosa
Sabor vainilla-naranja

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Después de mezclar con alimentos o bebidas, la mezcla se puede conservar hasta 1 hora a temperatura no superior a 30ºC.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

REYATAZ polvo oral se debe conservar en el sobre original y no se debe abrir hasta el momento de su utilización.

Para las condiciones de conservación después de mezclar el medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre de lámina de poliéster/aluminio/lámina sellante de polietileno.

Cada caja contiene 30 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Instrucciones de uso:
La dosis y el número de sobres de REYATAZ polvo oral necesarios se determina en función del peso (ver sección 4.2).

1. Antes de mezclar, golpear el sobre para depositar el polvo. Utilizar unas tijeras limpias para cortar cada sobre por la línea de puntos.
2. Elegir la opción más adecuada mencionada abajo para mezclar y administrar con leche infantil, bebida o alimentos. Se pueden utilizar volúmenes o cantidades mayores de leche infantil, bebida o alimentos. Se debe asegurar que el paciente come o bebe toda la leche infantil, bebida o comida que contiene el polvo.

A: Mezclar el número de sobres recomendado de REYATAZ polvo oral con leche infantil en un vasito dosificador pequeño o un recipiente pequeño y administrar con una jeringa oral, que se puede obtener en una farmacia:

- Utilizar una cuchara para mezclar el contenido del número adecuado de sobres (4 o 5 sobres en función del peso del niño) con 10 ml de leche infantil preparada en el vasito dosificador o recipiente pequeño. Introducir la cantidad total de la mezcla en una jeringa oral y administrar en la cara interna derecha o izquierda de la mejilla del niño. Verter otros 10 ml de leche en el vasito dosificador o recipiente pequeño para aprovechar los restos de REYATAZ polvo oral en el vasito o recipiente. Introducir la mezcla restante en la jeringa y administrar en la cara interna derecha o izquierda de la mejilla del niño.

B: Mezclar el número de sobres recomendado de REYATAZ polvo oral con una bebida como leche o agua en una taza pequeña:

- Utilizar una cuchara para mezclar el contenido de los sobres con 30 ml de la bebida. Dar de beber la mezcla al niño. Añadir 15 ml adicionales de bebida a la taza para el enjuague a fondo de la taza y mezclar el contenido. Dar de beber al niño la mezcla restante completa.
- Si se utiliza agua, se deben tomar alimentos al mismo tiempo.

C: Mezclar el número de sobres recomendado de REYATAZ polvo oral con comida como compota de manzana o yogurt en un recipiente pequeño:

- Utilizar una cuchara grande para mezclar el contenido de los sobres. Administrar la mezcla al bebé o niño pequeño. Añadir una cuchara grande adicional de comida al recipiente pequeño para remover por completo el polvo del envase y mezclar el contenido. Administrar la mezcla restante completa al niño.

3. Administrar la dosis completa de REYATAZ polvo oral (mezclada con leche infantil. bebida o comida) en no más de una hora tras la preparación (la mezcla se puede dejar en una habitación conservada a temperatura no superior a 30°C durante este periodo).
4. Se puede administrar leche infantil, bebida o alimento adicional tras la administración de la mezcla completa.
5. Administrar ritonavir inmediatamente tras la administración de REYATAZ polvo.

Para más detalles sobre la preparación y administración de REYATAZ polvo oral, ver el prospecto, sección Instrucciones de Uso.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/267/012

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

Fecha de la primera autorización: 02 marzo 2004
Fecha de la última renovación: 02 marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italia

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories, Unit 12, The Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare, Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA CAJA EXTERIOR (PRESENTACIONES EN FRASCO Y BLÍSTER) Y TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 100 mg cápsulas duras
atazanavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de atazanavir (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja y etiqueta del envase en frasco (1 frasco): 60 cápsulas duras

Envase en blíster: 60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Las cápsulas deben tragarse enteras. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/YYYY}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Envase en frasco:
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Envase en blíster:

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Envase en frasco:
60 cápsulas duras: EU/1/03/267/001

Envase en blíster:
60 cápsulas duras: EU/1/03/267/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caja exterior: REYATAZ 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:

<NN>:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 100 mg cápsulas duras
atazanavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/YYYY}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA CAJA EXTERIOR (PRESENTACIONES EN FRASCO Y BLÍSTER) Y TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 150 mg cápsulas duras
atazanavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 150 mg de atazanavir (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja y etiqueta del envase en frasco (1 frasco): 60 cápsulas duras

Envase en blíster: 60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Las cápsulas deben tragarse enteras. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/YYYY}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Envase en frasco:
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Envase en blíster:

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Envase en frasco:
60 cápsulas duras: EU/1/03/267/003

Envase en blíster:
60 cápsulas duras: EU/1/03/267/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caja exterior: REYATAZ 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:

<NN>:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 150 mg cápsulas duras
atazanavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/YYYY}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA CAJA EXTERIOR (PRESENTACIONES EN FRASCO Y BLÍSTER) Y TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 200 mg cápsulas duras
atazanavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 200 mg de atazanavir (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja del envase en frasco (1 frasco): 60 cápsulas duras
Caja del envase en frasco: (3 frascos): 3 x 60 cápsulas duras (3 frascos de 60 cápsulas duras)
Etiqueta del envase en frasco: 60 cápsulas duras

Envase en blíster: 60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Las cápsulas deben tragarse enteras. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/YYYY}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Envase en frasco:

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Envase en blíster:
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Envase en frasco:
60 cápsulas duras: EU/1/03/267/005
3 x 60 cápsulas duras: EU/1/03/267/011

Envase en blíster:
60 cápsulas duras: EU/1/03/267/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caja exterior: REYATAZ 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
<NN>:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 200 mg cápsulas duras
atazanavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/YYYY}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA CAJA EXTERIOR (PRESENTACIONES EN FRASCO Y BLÍSTER) Y TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 300 mg cápsulas duras
atazanavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 300 mg de atazanavir (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja del envase en frasco (1 frasco): 30 cápsulas duras
Caja del envase en frasco: (3 frascos): 3 x 30 cápsulas duras (3 frascos con 30 cápsulas duras)
Etiqueta del envase en frasco: 30 cápsulas duras

Envase en blíster: 30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Las cápsulas deben tragarse enteras. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/YYYY}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Envase en frasco:

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Envase en blíster:
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Envase en frasco:
30 cápsulas duras: EU/1/03/267/008
3 x 30 cápsulas duras: EU/1/03/267/010

Envase en blíster:
30 cápsulas duras: EU/1/03/267/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caja exterior: REYATAZ 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
<NN>:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 300 mg cápsulas duras
atazanavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/YYYY}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DE LA CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REYATAZ 50 mg polvo oral
atazanavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 50 mg de atazanavir (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aspartamo y sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo oral
30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/YYYY}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/267/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caja exterior: REYATAZ 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
<NN>:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

REYATAZ 50 mg POLVO ORAL - SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

REYATAZ 50 mg polvo oral
atazanavir
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/YYYY}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

REYATAZ 100 mg cápsulas duras
atazanavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ
3. Cómo tomar REYATAZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de REYATAZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza

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

REYATAZ cápsulas puede ser utilizado por adultos y niños de seis años de edad y mayores. Su médico le ha recetado REYATAZ porque está infectado por el VIH que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Normalmente se utiliza en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Su médico determinará cual es la mejor combinación para usted de estos medicamentos con REYATAZ.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ

No tome REYATAZ
- **si es alérgico** a atazanavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si tiene problemas de hígado de moderados a graves.** Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad de hígado antes de decidir si puede tomar REYATAZ
- **si está tomando alguno de estos medicamentos:** ver también *Toma de REYATAZ con otros medicamentos*
  - rifampicina (un antibiótico utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
  - astemizol o terfenadina (utilizados frecuentemente para el tratamiento de los síntomas alérgicos, estos medicamentos pueden estar disponibles sin receta); cisaprida (utilizado para el tratamiento del reflujo gástrico, a veces llamado ardor de estómago); pimozida (utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia); quinidina o bepridilo (utilizados para corregir el ritmo cardíaco); ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (utilizados para el tratamiento de los dolores de cabeza); y alfuzosina (utilizado para el tratamiento del aumento de la glándula prostática)

- quetiapina (utilizada para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor)
- medicamentos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum,* una planta medicinal)
- triazolam y midazolam oral (administrado por la boca) (utilizados para inducir el sueño y/o aliviar la ansiedad)
- simvastatina y lovastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre).

No tome sildenafilo con REYATAZ cuando sildenafilo se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El sildenafilo también se utiliza para el tratamiento de la disfunción eréctil. Informe a su médico si está utilizando sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Informe a su médico inmediatamente si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones

REYATAZ no es una cura para la infección por el VIH. Usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Algunas personas necesitarán un control especial antes o durante el tratamiento con REYATAZ. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar REYATAZ y asegúrese de informar a su médico:
- si tiene hepatitis B o C
- si desarrolla signos o síntomas de piedras en la vesícula (dolor en el lado derecho de su estómago)
- si tiene hemofilia tipo A o B
- si necesita someterse a hemodiálisis

Se han notificado casos de piedras en el riñón en pacientes tratados con REYATAZ. Si presenta signos o síntomas de piedras en el riñón (dolor de costado, sangre en la orina, dolor al orinar), por favor informe a su médico inmediatamente.

En algunos pacientes que presentan infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha producido hiperbilirrubinemia (aumento del nivel de bilirrubina en sangre) en pacientes que reciben REYATAZ. Los signos pueden ser un tono ligeramente amarillento de la piel o los ojos. Si nota alguno de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha observado erupción cutánea grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes tratados con REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción.

Si nota un cambio en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardíaco), por favor informe a su médico.
Los niños que estén recibiendo REYATAZ pueden requerir que su corazón sea monitorizado. Su médico decidirá esto.

Niños
No administre este medicamento a niños menores de 3 meses de edad y que pesen menos de 5 kg. No se ha estudiado el uso de REYATAZ en niños menores de 3 meses de edad y que pesan menos de 5 kg debido al riesgo de complicaciones graves.

Otros medicamentos y REYATAZ
No debe tomar REYATAZ con ciertos medicamentos. Estos se enumeran bajo el título No tome REYATAZ, al comienzo de la Sección 2.

Existen otros medicamentos que no se pueden tomar con REYATAZ. Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que mencione el uso de los siguientes:
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH (por ejemplo indinavir, nevirapina y efavirenz)
- boceprevir (utilizado para el tratamiento de la hepatitis C)
- sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo (utilizados por los hombres para el tratamiento de la impotencia (disfunción eréctil))
- si está tomando un anticonceptivo oral (**"la píldora"**) con REYATAZ, para evitar el embarazo, asegúrese de tomarlo exactamente como le haya indicado su médico y no olvide ninguna dosis
- algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acidez estomacal (por ejemplo antiácidos que se deban administrar 1 hora antes de tomar REYATAZ o 2 horas después de tomar REYATAZ, bloqueantes-H_2 como famotidina e inhibidores de la bomba de protones como omeprazol)
- medicamentos para reducir la presión sanguínea, bajar la frecuencia cardíaca o corregir el ritmo cardíaco (amiodarona, diltiazem, lidocaína sistémica, verapamilo)
- atorvastatina, pravastatina y fluvastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre)
- salmeterol (utilizado para el tratamiento del asma)
- ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (medicamentos para disminuir los efectos del sistema inmunitario del organismo)
- ciertos antibióticos (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazol, itraconazol y voriconazol (antifúngicos)
- warfarina (anticoagulante, utilizado para reducir los coágulos en la sangre)
- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina (antiepilépticos)
- irinotecan (utilizado para el tratamiento del cáncer)
- agentes sedantes (por ejemplo midazolam administrado mediante inyección)
- buprenorfina (utilizada para el tratamiento de la adicción a opiáceos y el dolor).

Algunos medicamentos pueden interaccionar con ritonavir, un medicamento que se administra junto con REYATAZ. Es importante que informe a su médico si está usando fluticasona o budesonida (administrados por vía nasal o por inhalación, para el tratamiento de síntomas alérgicos o asma).

Toma de REYATAZ con alimentos y bebidas
Es importante que tome REYATAZ con alimentos (una comida o merienda) ya que esto ayuda a la absorción del medicamento.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Las pacientes no deben dar el pecho mientras toman REYATAZ. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho porque el virus se puede transmitir a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Si se siente mareado o aturdido, no conduzca ni use máquinas, y contacte con su médico inmediatamente.

REYATAZ contiene lactosa.
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p.ej. lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar REYATAZ

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

La dosis recomendada de REYATAZ cápsulas para adultos es 300 mg junto con 100 mg de ritonavir una vez al día y con alimentos, en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Su médico puede ajustar la dosis de REYATAZ de acuerdo con su tratamiento anti-VIH.

Para niños (desde 6 hasta menores de 18 años de edad), su médico decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño. La dosis de REYATAZ cápsulas para niños se calcula por el peso corporal y se toma una vez al día con alimentos y 100 mg de ritonavir como se muestra abajo:

Peso Corporal (kg)	Dosis de REYATAZ una vez al día (mg)	Dosis de ritonavir* una vez al día (mg)
15 hasta menos de 35	200	100
al menos 35	300	100
*Se puede usar ritonavir cápsulas, comprimidos o solución oral.		

REYATAZ también está disponible como un polvo oral para utilizar en niños de al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso. Se recomienda el cambio de REYATAZ polvo oral a REYATAZ cápsulas tan pronto como los pacientes sean capaces de tragar las cápsulas de manera adecuada.

Cuando se haga el cambio entre el polvo oral y las cápsulas, puede ser necesario un cambio de dosis. Su médico decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño.

No hay recomendaciones de dosis para REYATAZ en pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad.

Tome REYATAZ cápsulas con alimentos (una comida o merienda). Trague las cápsulas enteras. **No abrir las cápsulas.**

Si toma más REYATAZ del que debe
Si usted o su niño toman demasiado REYATAZ, la piel y/o los ojos se pueden poner amarillentos (ictericia) y se pueden producir latidos cardiacos irregulares (prolongación QTc).
Si accidentalmente ha tomado más cápsulas de REYATAZ de las que el médico le ha recomendado, contacte con su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano para consulta.

Si olvidó tomar REYATAZ
Si ha olvidado una dosis, tómela lo antes posible con algún alimento y después tome la siguiente dosis programada a la hora habitual. Si ya es casi la hora de la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada.

Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

Si interrumpe el tratamiento con REYATAZ
No interrumpa el tratamiento con REYATAZ antes de consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Se ha comunicado erupción en la piel, picor que ocasionalmente puede ser grave. La erupción normalmente desaparece en 2 semanas sin cambiar su tratamiento con REYATAZ. Se puede desarrollar erupción grave asociada con otros síntomas que pueden ser graves. Interrumpa el tratamiento con REYATAZ e informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción grave o una erupción con síntomas parecidos a la gripe, ampollas, fiebre, llagas en la boca, dolor muscular o de las articulaciones, hinchazón en la cara, inflamación del ojo que causa rojez (conjuntivitis), bultos dolorosos, calientes o rojos (nódulos).
- Se ha comunicado frecuentemente coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos causada por niveles altos de bilirrubina en sangre. Este efecto adverso normalmente no es peligroso en adultos y niños mayores de 3 meses de edad; pero puede ser un síntoma de un problema grave. Si su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarilla, informe a su médico inmediatamente.
- Ocasionalmente se pueden producir cambios en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardiaco). Informe a su médico inmediatamente si se siente mareado, aturdido o si de repente se desmaya. Estos pueden ser síntomas de un problema de corazón grave.
- Se pueden producir con poca frecuencia problemas de hígado. Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ y durante el tratamiento. Si tiene problemas de hígado, incluida infección por hepatitis B o C, puede experimentar un empeoramiento de sus problemas de hígado. Informe a su médico inmediatamente si su orina se vuelve oscura (color té), tiene picor, su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarillenta, tiene dolor alrededor del estómago, heces de color pálido o náuseas.
- Con poca frecuencia se producen problemas en la vesícula biliar en personas que toman REYATAZ. Los síntomas de problemas en la vesícula biliar pueden incluir dolor en la parte derecha o medio alta del estómago, náuseas, vómitos, fiebre o color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Con poca frecuencia se producen piedras en el riñón en personas que toman REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de piedras en el riñón, que puede incluir dolor en la parte baja de la espalda o en la parte baja del estómago, sangre en la orina o dolor al orinar.

Otros efectos adversos comunicados en los pacientes tratados con REYATAZ son los siguientes:
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- dolor de cabeza

- vómitos, diarrea, dolor abdominal (dolor de malestar de estómago), náuseas, dispepsia (indigestión)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- neuropatía periférica (entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- hipersensibilidad (reacción alérgica)
- astenia (cansancio inusual o debilidad)
- pérdida de peso, aumento de peso, anorexia (pérdida del apetito), aumento del apetito
- depresión, ansiedad, alteración del sueño
- desorientación, amnesia (pérdida de memoria), aturdimiento, somnolencia (adormecimiento), sueños anormales
- síncope (desfallecimiento), hipertensión (presión sanguínea elevada)
- disnea (dificultad respiratoria)
- pancreatitis (inflamación del páncreas), gastritis (inflamación del estómago), estomatitis aftosa (úlceras bucales y herpes labial), disgeusia (alteración del sentido del gusto), flatulencia (gases), sequedad de boca, distensión abdominal
- angioedema (hinchazón grave de la piel y otros tejidos generalmente los labios o los ojos)
- alopecia (pérdida anormal del cabello o debilitamiento), prurito (picores)
- atrofia muscular (contracción muscular), artralgia (dolor en las articulaciones), mialgia (dolor muscular)
- nefritis intersticial (inflamación del riñón), hematuria (sangre en la orina), proteinuria (exceso de proteína en la orina), polaquiuria (aumento de la frecuencia de evacuación de orina)
- ginecomastia (aumento de las mamas en los hombres)
- dolor en el pecho, malestar (sentirse enfermo), fiebre
- insomnio (dificultad para dormir)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- alteración de la marcha (forma de caminar anómala)
- edema (hinchazón)
- hepatoesplenomegalia (aumento del tamaño del hígado y del bazo)
- miopatía (dolor en los músculos, debilidad muscular, pérdida de la tensión muscular no causada por el ejercicio)
- dolor en los riñones

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de REYATAZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta, caja o blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de REYATAZ

- El principio activo es atazanavir. Cada cápsula contiene 100 mg de atazanavir (como sulfato).
- Los demás componentes son crospovidona, lactosa monohidrato, y estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula y la tinta de impresión contienen gelatina, shellac, hidróxido amónico, simeticona, propilenglicol, indigotina (E132) y dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cada cápsula de REYATAZ 100 mg contiene 100 mg de atazanavir.
Cápsula opaca azul y blanca en la que se imprime con tintas azul y blanca en una mitad "BMS 100 mg" y en la otra "3623".

REYATAZ 100 mg cápsulas duras se presenta en frascos conteniendo 60 cápsulas.

REYATAZ 100 mg cápsulas duras también se presenta en tiras de blíster envasadas en cajas conteniendo 60 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

Responsable de la fabricación

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 52 369140

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 640 1030

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: + 385 1 7100 030

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67708347

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

REYATAZ 150 mg cápsulas duras
atazanavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ
3. Cómo tomar REYATAZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de REYATAZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza

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

REYATAZ cápsulas puede ser utilizado por adultos y niños de seis años de edad y mayores. Su médico le ha recetado REYATAZ porque está infectado por el VIH que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Normalmente se utiliza en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Su médico determinará cual es la mejor combinación para usted de estos medicamentos con REYATAZ.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ

No tome REYATAZ
- **si es alérgico** a atazanavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si tiene problemas de hígado de moderados a graves.** Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad de hígado antes de decidir si puede tomar REYATAZ
- **si está tomando alguno de estos medicamentos:** ver también *Toma de REYATAZ con otros medicamentos*
  - rifampicina (un antibiótico utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
  - astemizol o terfenadina (utilizados frecuentemente para el tratamiento de los síntomas alérgicos, estos medicamentos pueden estar disponibles sin receta); cisaprida (utilizado para el tratamiento del reflujo gástrico, a veces llamado ardor de estómago); pimozida (utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia); quinidina o bepridilo (utilizados para corregir el ritmo cardíaco); ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (utilizados para el tratamiento de los dolores de cabeza); y alfuzosina (utilizado para el tratamiento del aumento de la glándula prostática)

- quetiapina (utilizada para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor)
- medicamentos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum,* una planta medicinal)
- triazolam y midazolam oral (administrado por la boca) (utilizados para inducir el sueño y/o aliviar la ansiedad)
- simvastatina y lovastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre).

No tome sildenafilo con REYATAZ cuando sildenafilo se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El sildenafilo también se utiliza para el tratamiento de la disfunción eréctil. Informe a su médico si está utilizando sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Informe a su médico inmediatamente si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones

REYATAZ no es una cura para la infección por el VIH. Usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Algunas personas necesitarán un control especial antes o durante el tratamiento con REYATAZ. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar REYATAZ y asegúrese de informar a su médico:
- si tiene hepatitis B o C
- si desarrolla signos o síntomas de piedras en la vesícula (dolor en el lado derecho de su estómago)
- si tiene hemofilia tipo A o B
- si necesita someterse a hemodiálisis

Se han notificado casos de piedras en el riñón en pacientes tratados con REYATAZ. Si presenta signos o síntomas de piedras en el riñón (dolor de costado, sangre en la orina, dolor al orinar), por favor informe a su médico inmediatamente.

En algunos pacientes que presentan infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha producido hiperbilirrubinemia (aumento del nivel de bilirrubina en sangre) en pacientes que reciben REYATAZ. Los signos pueden ser un tono ligeramente amarillento de la piel o los ojos. Si nota alguno de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha observado erupción cutánea grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes tratados con REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción.

Si nota un cambio en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardíaco), por favor informe a su médico.
Los niños que estén recibiendo REYATAZ pueden requerir que su corazón sea monitorizado. Su médico decidirá esto.

Niños
No administre este medicamento a niños menores de 3 meses de edad y que pesen menos de 5 kg. No se ha estudiado el uso de REYATAZ en niños menores de 3 meses de edad y que pesan menos de 5 kg debido al riesgo de complicaciones graves.

Otros medicamentos y REYATAZ
No debe tomar REYATAZ con ciertos medicamentos. Estos se enumeran bajo el título No tome REYATAZ, al comienzo de la Sección 2.

Existen otros medicamentos que no se pueden tomar con REYATAZ. Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que mencione el uso de los siguientes:
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH (por ejemplo indinavir, nevirapina y efavirenz)
- boceprevir (utilizado para el tratamiento de la hepatitis C)
- sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo (utilizados por los hombres para el tratamiento de la impotencia (disfunción eréctil))
- si está tomando un anticonceptivo oral (**"la píldora"**) con REYATAZ, para evitar el embarazo, asegúrese de tomarlo exactamente como le haya indicado su médico y no olvide ninguna dosis
- algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acidez estomacal (por ejemplo antiácidos que se deban administrar 1 hora antes de tomar REYATAZ o 2 horas después de tomar REYATAZ, bloqueantes-H_2 como famotidina e inhibidores de la bomba de protones como omeprazol)
- medicamentos para reducir la presión sanguínea, bajar la frecuencia cardíaca o corregir el ritmo cardíaco (amiodarona, diltiazem, lidocaína sistémica, verapamilo)
- atorvastatina, pravastatina y fluvastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre)
- salmeterol (utilizado para el tratamiento del asma)
- ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (medicamentos para disminuir los efectos del sistema inmunitario del organismo)
- ciertos antibióticos (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazol, itraconazol y voriconazol (antifúngicos)
- warfarina (anticoagulante, utilizado para reducir los coágulos en la sangre)
- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina (antiepilépticos)
- irinotecan (utilizado para el tratamiento del cáncer)
- agentes sedantes (por ejemplo midazolam administrado mediante inyección)
- buprenorfina (utilizada para el tratamiento de la adicción a opiáceos y el dolor).

Algunos medicamentos pueden interaccionar con ritonavir, un medicamento que se administra junto con REYATAZ. Es importante que informe a su médico si está usando fluticasona o budesonida (administrados por vía nasal o por inhalación, para el tratamiento de síntomas alérgicos o asma).

Toma de REYATAZ con alimentos y bebidas
Es importante que tome REYATAZ con alimentos (una comida o merienda) ya que esto ayuda a la absorción del medicamento.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Las pacientes no deben dar el pecho mientras toman REYATAZ. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho porque el virus se puede transmitir a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Si se siente mareado o aturdido, no conduzca ni use máquinas, y contacte con su médico inmediatamente.

REYATAZ contiene lactosa.
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p.ej. lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar REYATAZ

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

La dosis recomendada de REYATAZ cápsulas para adultos es 300 mg junto con 100 mg de ritonavir una vez al día y con alimentos, en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Su médico puede ajustar la dosis de REYATAZ de acuerdo con su tratamiento anti-VIH.

Para niños (desde 6 hasta menores de 18 años de edad), su médico decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño. La dosis de REYATAZ cápsulas para niños se calcula por el peso corporal y se toma una vez al día con alimentos y 100 mg de ritonavir como se muestra abajo:

Peso Corporal (kg)	Dosis de REYATAZ una vez al día (mg)	Dosis de ritonavir* una vez al día (mg)
15 hasta menos de 35	200	100
al menos 35	300	100
*Se puede usar ritonavir cápsulas, comprimidos o solución oral.		

REYATAZ también está disponible como un polvo oral para utilizar en niños de al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso. Se recomienda el cambio de REYATAZ polvo oral a REYATAZ cápsulas tan pronto como los pacientes sean capaces de tragar las cápsulas de manera adecuada.

Cuando se haga el cambio entre el polvo oral y las cápsulas, puede ser necesario un cambio de dosis. Su médico decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño.

No hay recomendaciones de dosis para REYATAZ en pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad.

Tome REYATAZ cápsulas con alimentos (una comida o merienda). Trague las cápsulas enteras. **No abrir las cápsulas.**

Si toma más REYATAZ del que debe
Si usted o su niño toman demasiado REYATAZ, la piel y/o los ojos se pueden poner amarillentos (ictericia) y se pueden producir latidos cardiacos irregulares (prolongación QTc).
Si accidentalmente ha tomado más cápsulas de REYATAZ de las que el médico le ha recomendado, contacte con su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano para consulta.

Si olvidó tomar REYATAZ
Si ha olvidado una dosis, tómela lo antes posible con algún alimento y después tome la siguiente dosis programada a la hora habitual. Si ya es casi la hora de la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada.

Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

Si interrumpe el tratamiento con REYATAZ
No interrumpa el tratamiento con REYATAZ antes de consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Se ha comunicado erupción en la piel, picor que ocasionalmente puede ser grave. La erupción normalmente desaparece en 2 semanas sin cambiar su tratamiento con REYATAZ. Se puede desarrollar erupción grave asociada con otros síntomas que pueden ser graves. Interrumpa el tratamiento con REYATAZ e informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción grave o una erupción con síntomas parecidos a la gripe, ampollas, fiebre, llagas en la boca, dolor muscular o de las articulaciones, hinchazón en la cara, inflamación del ojo que causa rojez (conjuntivitis), bultos dolorosos, calientes o rojos (nódulos).
- Se ha comunicado frecuentemente coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos causada por niveles altos de bilirrubina en sangre. Este efecto adverso normalmente no es peligroso en adultos y niños mayores de 3 meses de edad; pero puede ser un síntoma de un problema grave. Si su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarilla, informe a su médico inmediatamente.
- Ocasionalmente se pueden producir cambios en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardiaco). Informe a su médico inmediatamente si se siente mareado, aturdido o si de repente se desmaya. Estos pueden ser síntomas de un problema de corazón grave.
- Se pueden producir con poca frecuencia problemas de hígado. Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ y durante el tratamiento. Si tiene problemas de hígado, incluida infección por hepatitis B o C, puede experimentar un empeoramiento de sus problemas de hígado. Informe a su médico inmediatamente si su orina se vuelve oscura (color té), tiene picor, su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarillenta, tiene dolor alrededor del estómago, heces de color pálido o náuseas.
- Con poca frecuencia se producen problemas en la vesícula biliar en personas que toman REYATAZ. Los síntomas de problemas en la vesícula biliar pueden incluir dolor en la parte derecha o medio alta del estómago, náuseas, vómitos, fiebre o color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Con poca frecuencia se producen piedras en el riñón en personas que toman REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de piedras en el riñón, que puede incluir dolor en la parte baja de la espalda o en la parte baja del estómago, sangre en la orina o dolor al orinar.

Otros efectos adversos comunicados en los pacientes tratados con REYATAZ son los siguientes:
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- dolor de cabeza

- vómitos, diarrea, dolor abdominal (dolor de malestar de estómago), náuseas, dispepsia (indigestión)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- neuropatía periférica (entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- hipersensibilidad (reacción alérgica)
- astenia (cansancio inusual o debilidad)
- pérdida de peso, aumento de peso, anorexia (pérdida del apetito), aumento del apetito
- depresión, ansiedad, alteración del sueño
- desorientación, amnesia (pérdida de memoria), aturdimiento, somnolencia (adormecimiento), sueños anormales
- síncope (desfallecimiento), hipertensión (presión sanguínea elevada)
- disnea (dificultad respiratoria)
- pancreatitis (inflamación del páncreas), gastritis (inflamación del estómago), estomatitis aftosa (úlceras bucales y herpes labial), disgeusia (alteración del sentido del gusto), flatulencia (gases), sequedad de boca, distensión abdominal
- angioedema (hinchazón grave de la piel y otros tejidos generalmente los labios o los ojos)
- alopecia (pérdida anormal del cabello o debilitamiento), prurito (picores)
- atrofia muscular (contracción muscular), artralgia (dolor en las articulaciones), mialgia (dolor muscular)
- nefritis intersticial (inflamación del riñón), hematuria (sangre en la orina), proteinuria (exceso de proteína en la orina), polaquiuria (aumento de la frecuencia de evacuación de orina)
- ginecomastia (aumento de las mamas en los hombres)
- dolor en el pecho, malestar (sentirse enfermo), fiebre
- insomnio (dificultad para dormir)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- alteración de la marcha (forma de caminar anómala)
- edema (hinchazón)
- hepatoesplenomegalia (aumento del tamaño del hígado y del bazo)
- miopatía (dolor en los músculos, debilidad muscular, pérdida de la tensión muscular no causada por el ejercicio)
- dolor en los riñones

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de REYATAZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta, caja o blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de REYATAZ

- El principio activo es atazanavir. Cada cápsula contiene 150 mg de atazanavir (como sulfato).
- Los demás componentes son crospovidona, lactosa monohidrato, y estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula y la tinta de impresión contienen gelatina, shellac, hidróxido amónico, simeticona, propilenglicol, indigotina (E132) y dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cada cápsula de REYATAZ 150 mg contiene 150 mg de atazanavir.
Cápsula opaca azul y azul polvo en la que se imprime con tintas blanca y azul en una mitad "BMS 150 mg" y en la otra "3624".

REYATAZ 150 mg cápsulas duras se presenta en frascos conteniendo 60 cápsulas.

REYATAZ 150 mg cápsulas duras también se presenta en tiras de blíster envasadas en cajas conteniendo 60 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

Responsable de la fabricación

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 52 369140

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 640 1030

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67708347

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

REYATAZ 200 mg cápsulas duras
atazanavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ
3. Cómo tomar REYATAZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de REYATAZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza

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

REYATAZ cápsulas puede ser utilizado por adultos y niños de seis años de edad y mayores. Su médico le ha recetado REYATAZ porque está infectado por el VIH que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Normalmente se utiliza en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Su médico determinará cual es la mejor combinación para usted de estos medicamentos con REYATAZ.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ

No tome REYATAZ
- **si es alérgico** a atazanavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si tiene problemas de hígado de moderados a graves.** Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad de hígado antes de decidir si puede tomar REYATAZ
- **si está tomando alguno de estos medicamentos:** ver también *Toma de REYATAZ con otros medicamentos*
  - rifampicina (un antibiótico utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
  - astemizol o terfenadina (utilizados frecuentemente para el tratamiento de los síntomas alérgicos, estos medicamentos pueden estar disponibles sin receta); cisaprida (utilizado para el tratamiento del reflujo gástrico, a veces llamado ardor de estómago); pimozida (utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia); quinidina o bepridilo (utilizados para corregir el ritmo cardíaco); ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (utilizados para el tratamiento de los dolores de cabeza); y alfuzosina (utilizado para el tratamiento del aumento de la glándula prostática)

- quetiapina (utilizada para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor)
- medicamentos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum,* una planta medicinal)
- triazolam y midazolam oral (administrado por la boca) (utilizados para inducir el sueño y/o aliviar la ansiedad)
- simvastatina y lovastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre).

No tome sildenafilo con REYATAZ cuando sildenafilo se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El sildenafilo también se utiliza para el tratamiento de la disfunción eréctil. Informe a su médico si está utilizando sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Informe a su médico inmediatamente si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones

REYATAZ no es una cura para la infección por el VIH. Usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Algunas personas necesitarán un control especial antes o durante el tratamiento con REYATAZ. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar REYATAZ y asegúrese de informar a su médico:
- si tiene hepatitis B o C
- si desarrolla signos o síntomas de piedras en la vesícula (dolor en el lado derecho de su estómago)
- si tiene hemofilia tipo A o B
- si necesita someterse a hemodiálisis

Se han notificado casos de piedras en el riñón en pacientes tratados con REYATAZ. Si presenta signos o síntomas de piedras en el riñón (dolor de costado, sangre en la orina, dolor al orinar), por favor informe a su médico inmediatamente.

En algunos pacientes que presentan infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha producido hiperbilirrubinemia (aumento del nivel de bilirrubina en sangre) en pacientes que reciben REYATAZ. Los signos pueden ser un tono ligeramente amarillento de la piel o los ojos. Si nota alguno de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha observado erupción cutánea grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes tratados con REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción.

Si nota un cambio en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardíaco), por favor informe a su médico.
Los niños que estén recibiendo REYATAZ pueden requerir que su corazón sea monitorizado. Su médico decidirá esto.

Niños
No administre este medicamento a niños menores de 3 meses de edad y que pesen menos de 5 kg. No se ha estudiado el uso de REYATAZ en niños menores de 3 meses de edad y que pesan menos de 5 kg debido al riesgo de complicaciones graves.

Otros medicamentos y REYATAZ
No debe tomar REYATAZ con ciertos medicamentos. Estos se enumeran bajo el título No tome REYATAZ, al comienzo de la Sección 2.

Existen otros medicamentos que no se pueden tomar con REYATAZ. Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que mencione el uso de los siguientes:
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH (por ejemplo indinavir, nevirapina y efavirenz)
- boceprevir (utilizado para el tratamiento de la hepatitis C)
- sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo (utilizados por los hombres para el tratamiento de la impotencia (disfunción eréctil))
- si está tomando un anticonceptivo oral (**"la píldora"**) con REYATAZ, para evitar el embarazo, asegúrese de tomarlo exactamente como le haya indicado su médico y no olvide ninguna dosis
- algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acidez estomacal (por ejemplo antiácidos que se deban administrar 1 hora antes de tomar REYATAZ o 2 horas después de tomar REYATAZ, bloqueantes-H_2 como famotidina e inhibidores de la bomba de protones como omeprazol)
- medicamentos para reducir la presión sanguínea, bajar la frecuencia cardíaca o corregir el ritmo cardíaco (amiodarona, diltiazem, lidocaína sistémica, verapamilo)
- atorvastatina, pravastatina y fluvastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre)
- salmeterol (utilizado para el tratamiento del asma)
- ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (medicamentos para disminuir los efectos del sistema inmunitario del organismo)
- ciertos antibióticos (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazol, itraconazol y voriconazol (antifúngicos)
- warfarina (anticoagulante, utilizado para reducir los coágulos en la sangre)
- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina (antiepilépticos)
- irinotecan (utilizado para el tratamiento del cáncer)
- agentes sedantes (por ejemplo midazolam administrado mediante inyección)
- buprenorfina (utilizada para el tratamiento de la adicción a opiáceos y el dolor).

Algunos medicamentos pueden interaccionar con ritonavir, un medicamento que se administra junto con REYATAZ. Es importante que informe a su médico si está usando fluticasona o budesonida (administrados por vía nasal o por inhalación, para el tratamiento de síntomas alérgicos o asma).

Toma de REYATAZ con alimentos y bebidas
Es importante que tome REYATAZ con alimentos (una comida o merienda) ya que esto ayuda a la absorción del medicamento.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Las pacientes no deben dar el pecho mientras toman REYATAZ. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho porque el virus se puede transmitir a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Si se siente mareado o aturdido, no conduzca ni use máquinas, y contacte con su médico inmediatamente.

REYATAZ contiene lactosa.
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p.ej. lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar REYATAZ

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

La dosis recomendada de REYATAZ cápsulas para adultos es 300 mg junto con 100 mg de ritonavir una vez al día y con alimentos, en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Su médico puede ajustar la dosis de REYATAZ de acuerdo con su tratamiento anti-VIH.

Para niños (desde 6 hasta menores de 18 años de edad), su médico decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño. La dosis de REYATAZ cápsulas para niños se calcula por el peso corporal y se toma una vez al día con alimentos y 100 mg de ritonavir como se muestra abajo:

Peso Corporal (kg)	Dosis de REYATAZ una vez al día (mg)	Dosis de ritonavir* una vez al día (mg)
15 hasta menos de 35	200	100
al menos 35	300	100
*Se puede usar ritonavir cápsulas, comprimidos o solución oral.		

REYATAZ también está disponible como un polvo oral para utilizar en niños de al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso. Se recomienda el cambio de REYATAZ polvo oral a REYATAZ cápsulas tan pronto como los pacientes sean capaces de tragar las cápsulas de manera adecuada.

Cuando se haga el cambio entre el polvo oral y las cápsulas, puede ser necesario un cambio de dosis. Su médico decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño.

No hay recomendaciones de dosis para REYATAZ en pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad.

Tome REYATAZ cápsulas con alimentos (una comida o merienda). Trague las cápsulas enteras. **No abrir las cápsulas.**

Si toma más REYATAZ del que debe
Si usted o su niño toman demasiado REYATAZ, la piel y/o los ojos se pueden poner amarillentos (ictericia) y se pueden producir latidos cardiacos irregulares (prolongación QTc).
Si accidentalmente ha tomado más cápsulas de REYATAZ de las que el médico le ha recomendado, contacte con su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano para consulta.

Si olvidó tomar REYATAZ
Si ha olvidado una dosis, tómela lo antes posible con algún alimento y después tome la siguiente dosis programada a la hora habitual. Si ya es casi la hora de la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada.

Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

Si interrumpe el tratamiento con REYATAZ
No interrumpa el tratamiento con REYATAZ antes de consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Se ha comunicado erupción en la piel, picor que ocasionalmente puede ser grave. La erupción normalmente desaparece en 2 semanas sin cambiar su tratamiento con REYATAZ. Se puede desarrollar erupción grave asociada con otros síntomas que pueden ser graves. Interrumpa el tratamiento con REYATAZ e informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción grave o una erupción con síntomas parecidos a la gripe, ampollas, fiebre, llagas en la boca, dolor muscular o de las articulaciones, hinchazón en la cara, inflamación del ojo que causa rojez (conjuntivitis), bultos dolorosos, calientes o rojos (nódulos).
- Se ha comunicado frecuentemente coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos causada por niveles altos de bilirrubina en sangre. Este efecto adverso normalmente no es peligroso en adultos y niños mayores de 3 meses de edad; pero puede ser un síntoma de un problema grave. Si su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarilla, informe a su médico inmediatamente.
- Ocasionalmente se pueden producir cambios en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardiaco). Informe a su médico inmediatamente si se siente mareado, aturdido o si de repente se desmaya. Estos pueden ser síntomas de un problema de corazón grave.
- Se pueden producir con poca frecuencia problemas de hígado. Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ y durante el tratamiento. Si tiene problemas de hígado, incluida infección por hepatitis B o C, puede experimentar un empeoramiento de sus problemas de hígado. Informe a su médico inmediatamente si su orina se vuelve oscura (color té), tiene picor, su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarillenta, tiene dolor alrededor del estómago, heces de color pálido o náuseas.
- Con poca frecuencia se producen problemas en la vesícula biliar en personas que toman REYATAZ. Los síntomas de problemas en la vesícula biliar pueden incluir dolor en la parte derecha o medio alta del estómago, náuseas, vómitos, fiebre o color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Con poca frecuencia se producen piedras en el riñón en personas que toman REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de piedras en el riñón, que puede incluir dolor en la parte baja de la espalda o en la parte baja del estómago, sangre en la orina o dolor al orinar.

Otros efectos adversos comunicados en los pacientes tratados con REYATAZ son los siguientes:
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- dolor de cabeza

- vómitos, diarrea, dolor abdominal (dolor de malestar de estómago), náuseas, dispepsia (indigestión)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- neuropatía periférica (entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- hipersensibilidad (reacción alérgica)
- astenia (cansancio inusual o debilidad)
- pérdida de peso, aumento de peso, anorexia (pérdida del apetito), aumento del apetito
- depresión, ansiedad, alteración del sueño
- desorientación, amnesia (pérdida de memoria), aturdimiento, somnolencia (adormecimiento), sueños anormales
- síncope (desfallecimiento), hipertensión (presión sanguínea elevada)
- disnea (dificultad respiratoria)
- pancreatitis (inflamación del páncreas), gastritis (inflamación del estómago), estomatitis aftosa (úlceras bucales y herpes labial), disgeusia (alteración del sentido del gusto), flatulencia (gases), sequedad de boca, distensión abdominal
- angioedema (hinchazón grave de la piel y otros tejidos generalmente los labios o los ojos)
- alopecia (pérdida anormal del cabello o debilitamiento), prurito (picores)
- atrofia muscular (contracción muscular), artralgia (dolor en las articulaciones), mialgia (dolor muscular)
- nefritis intersticial (inflamación del riñón), hematuria (sangre en la orina), proteinuria (exceso de proteína en la orina), polaquiuria (aumento de la frecuencia de evacuación de orina)
- ginecomastia (aumento de las mamas en los hombres)
- dolor en el pecho, malestar (sentirse enfermo), fiebre
- insomnio (dificultad para dormir)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- alteración de la marcha (forma de caminar anómala)
- edema (hinchazón)
- hepatoesplenomegalia (aumento del tamaño del hígado y del bazo)
- miopatía (dolor en los músculos, debilidad muscular, pérdida de la tensión muscular no causada por el ejercicio)
- dolor en los riñones

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de REYATAZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta, caja o blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de REYATAZ

- El principio activo es atazanavir. Cada cápsula contiene 200 mg de atazanavir (como sulfato).
- Los demás componentes son crospovidona, lactosa monohidrato, y estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula y la tinta de impresión contienen gelatina, shellac, hidróxido amónico, simeticona, propilenglicol, indigotina (E132) y dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cada cápsula de REYATAZ 200 mg contiene 200 mg de atazanavir.
Cápsula opaca azul en la que se imprime con tinta blanca en una mitad "BMS 200 mg" y en la otra "3631".

REYATAZ 200 mg cápsulas duras se presenta en frascos conteniendo 60 cápsulas. Cada caja contiene uno o tres frascos con 60 cápsulas duras.

REYATAZ 200 mg cápsulas duras también se presenta en tiras de blíster envasadas en cajas conteniendo 60 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

Responsable de la fabricación

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 52 369140

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 640 1030

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: + 385 1 7100 030

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67708347

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

REYATAZ 300 mg cápsulas duras
atazanavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ
3. Cómo tomar REYATAZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de REYATAZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza

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

REYATAZ cápsulas puede ser utilizado por adultos y niños de seis años de edad y mayores. Su médico le ha recetado REYATAZ porque está infectado por el VIH que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Normalmente se utiliza en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Su médico determinará cual es la mejor combinación para usted de estos medicamentos con REYATAZ.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ

No tome REYATAZ
- **si es alérgico** a atazanavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si tiene problemas de hígado de moderados a graves.** Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad de hígado antes de decidir si puede tomar REYATAZ
- **si está tomando alguno de estos medicamentos:** ver también *Toma de REYATAZ con otros medicamentos*
  - rifampicina (un antibiótico utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
  - astemizol o terfenadina (utilizados frecuentemente para el tratamiento de los síntomas alérgicos, estos medicamentos pueden estar disponibles sin receta); cisaprida (utilizado para el tratamiento del reflujo gástrico, a veces llamado ardor de estómago); pimozida (utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia); quinidina o bepridilo (utilizados para corregir el ritmo cardíaco); ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (utilizados para el tratamiento de los dolores de cabeza); y alfuzosina (utilizado para el tratamiento del aumento de la glándula prostática)

- quetiapina (utilizada para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor)
- medicamentos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum,* una planta medicinal)
- triazolam y midazolam oral (administrado por la boca) (utilizados para inducir el sueño y/o aliviar la ansiedad)
- simvastatina y lovastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre).

No tome sildenafilo con REYATAZ cuando sildenafilo se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El sildenafilo también se utiliza para el tratamiento de la disfunción eréctil. Informe a su médico si está utilizando sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Informe a su médico inmediatamente si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones

REYATAZ no es una cura para la infección por el VIH. Usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Algunas personas necesitarán un control especial antes o durante el tratamiento con REYATAZ. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar REYATAZ y asegúrese de informar a su médico:
- si tiene hepatitis B o C
- si desarrolla signos o síntomas de piedras en la vesícula (dolor en el lado derecho de su estómago)
- si tiene hemofilia tipo A o B
- si necesita someterse a hemodiálisis

Se han notificado casos de piedras en el riñón en pacientes tratados con REYATAZ. Si presenta signos o síntomas de piedras en el riñón (dolor de costado, sangre en la orina, dolor al orinar), por favor informe a su médico inmediatamente.

En algunos pacientes que presentan infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha producido hiperbilirrubinemia (aumento del nivel de bilirrubina en sangre) en pacientes que reciben REYATAZ. Los signos pueden ser un tono ligeramente amarillento de la piel o los ojos. Si nota alguno de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha observado erupción cutánea grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes tratados con REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción.

Si nota un cambio en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardíaco), por favor informe a su médico.
Los niños que estén recibiendo REYATAZ pueden requerir que su corazón sea monitorizado. Su médico decidirá esto.

Niños
No administre este medicamento a niños menores de 3 meses de edad y que pesen menos de 5 kg. No se ha estudiado el uso de REYATAZ en niños menores de 3 meses de edad y que pesan menos de 5 kg debido al riesgo de complicaciones graves.

Otros medicamentos y REYATAZ
No debe tomar REYATAZ con ciertos medicamentos. Estos se enumeran bajo el título No tome REYATAZ, al comienzo de la Sección 2.

Existen otros medicamentos que no se pueden tomar con REYATAZ. Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que mencione el uso de los siguientes:
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH (por ejemplo indinavir, nevirapina y efavirenz)
- boceprevir (utilizado para el tratamiento de la hepatitis C)
- sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo (utilizados por los hombres para el tratamiento de la impotencia (disfunción eréctil))
- si está tomando un anticonceptivo oral (**"la píldora"**) con REYATAZ, para evitar el embarazo, asegúrese de tomarlo exactamente como le haya indicado su médico y no olvide ninguna dosis
- algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acidez estomacal (por ejemplo antiácidos que se deban administrar 1 hora antes de tomar REYATAZ o 2 horas después de tomar REYATAZ, bloqueantes-H_2 como famotidina e inhibidores de la bomba de protones como omeprazol)
- medicamentos para reducir la presión sanguínea, bajar la frecuencia cardíaca o corregir el ritmo cardíaco (amiodarona, diltiazem, lidocaína sistémica, verapamilo)
- atorvastatina, pravastatina y fluvastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre)
- salmeterol (utilizado para el tratamiento del asma)
- ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (medicamentos para disminuir los efectos del sistema inmunitario del organismo)
- ciertos antibióticos (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazol, itraconazol y voriconazol (antifúngicos)
- warfarina (anticoagulante, utilizado para reducir los coágulos en la sangre)
- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina (antiepilépticos)
- irinotecan (utilizado para el tratamiento del cáncer)
- agentes sedantes (por ejemplo midazolam administrado mediante inyección)
- buprenorfina (utilizada para el tratamiento de la adicción a opiáceos y el dolor).

Algunos medicamentos pueden interaccionar con ritonavir, un medicamento que se administra junto con REYATAZ. Es importante que informe a su médico si está usando fluticasona o budesonida (administrados por vía nasal o por inhalación, para el tratamiento de síntomas alérgicos o asma).

Toma de REYATAZ con alimentos y bebidas
Es importante que tome REYATAZ con alimentos (una comida o merienda) ya que esto ayuda a la absorción del medicamento.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Las pacientes no deben dar el pecho mientras toman REYATAZ. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho porque el virus se puede transmitir a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Si se siente mareado o aturdido, no conduzca ni use máquinas, y contacte con su médico inmediatamente.

REYATAZ contiene lactosa.
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p.ej. lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar REYATAZ

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

La dosis recomendada de REYATAZ cápsulas para adultos es 300 mg junto con 100 mg de ritonavir una vez al día y con alimentos, en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Su médico puede ajustar la dosis de REYATAZ de acuerdo con su tratamiento anti-VIH.

Para niños (desde 6 hasta menores de 18 años de edad), su médico decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño. La dosis de REYATAZ cápsulas para niños se calcula por el peso corporal y se toma una vez al día con alimentos y 100 mg de ritonavir como se muestra abajo:

Peso Corporal (kg)	Dosis de REYATAZ una vez al día (mg)	Dosis de ritonavir* una vez al día (mg)
15 hasta menos de 35	200	100
al menos 35	300	100
*Se puede usar ritonavir cápsulas, comprimidos o solución oral.		

REYATAZ también está disponible como un polvo oral para utilizar en niños de al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso. Se recomienda el cambio de REYATAZ polvo oral a REYATAZ cápsulas tan pronto como los pacientes sean capaces de tragar las cápsulas de manera adecuada.

Cuando se haga el cambio entre el polvo oral y las cápsulas, puede ser necesario un cambio de dosis. Su médico decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño.

No hay recomendaciones de dosis para REYATAZ en pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad.

Tome REYATAZ cápsulas con alimentos (una comida o merienda). Trague las cápsulas enteras. **No abrir las cápsulas.**

Si toma más REYATAZ del que debe
Si usted o su niño toman demasiado REYATAZ, la piel y/o los ojos se pueden poner amarillentos (ictericia) y se pueden producir latidos cardiacos irregulares (prolongación QTc).
Si accidentalmente ha tomado más cápsulas de REYATAZ de las que el médico le ha recomendado, contacte con su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano para consulta.

Si olvidó tomar REYATAZ
Si ha olvidado una dosis, tómela lo antes posible con algún alimento y después tome la siguiente dosis programada a la hora habitual. Si ya es casi la hora de la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada.

Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

Si interrumpe el tratamiento con REYATAZ
No interrumpa el tratamiento con REYATAZ antes de consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Se ha comunicado erupción en la piel, picor que ocasionalmente puede ser grave. La erupción normalmente desaparece en 2 semanas sin cambiar su tratamiento con REYATAZ. Se puede desarrollar erupción grave asociada con otros síntomas que pueden ser graves. Interrumpa el tratamiento con REYATAZ e informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción grave o una erupción con síntomas parecidos a la gripe, ampollas, fiebre, llagas en la boca, dolor muscular o de las articulaciones, hinchazón en la cara, inflamación del ojo que causa rojez (conjuntivitis), bultos dolorosos, calientes o rojos (nódulos).
- Se ha comunicado frecuentemente coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos causada por niveles altos de bilirrubina en sangre. Este efecto adverso normalmente no es peligroso en adultos y niños mayores de 3 meses de edad; pero puede ser un síntoma de un problema grave. Si su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarilla, informe a su médico inmediatamente.
- Ocasionalmente se pueden producir cambios en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardiaco). Informe a su médico inmediatamente si se siente mareado, aturdido o si de repente se desmaya. Estos pueden ser síntomas de un problema de corazón grave.
- Se pueden producir con poca frecuencia problemas de hígado. Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ y durante el tratamiento. Si tiene problemas de hígado, incluida infección por hepatitis B o C, puede experimentar un empeoramiento de sus problemas de hígado. Informe a su médico inmediatamente si su orina se vuelve oscura (color té), tiene picor, su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarillenta, tiene dolor alrededor del estómago, heces de color pálido o náuseas.
- Con poca frecuencia se producen problemas en la vesícula biliar en personas que toman REYATAZ. Los síntomas de problemas en la vesícula biliar pueden incluir dolor en la parte derecha o medio alta del estómago, náuseas, vómitos, fiebre o color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Con poca frecuencia se producen piedras en el riñón en personas que toman REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de piedras en el riñón, que puede incluir dolor en la parte baja de la espalda o en la parte baja del estómago, sangre en la orina o dolor al orinar.

Otros efectos adversos comunicados en los pacientes tratados con REYATAZ son los siguientes:
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- dolor de cabeza

- vómitos, diarrea, dolor abdominal (dolor de malestar de estómago), náuseas, dispepsia (indigestión)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- neuropatía periférica (entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- hipersensibilidad (reacción alérgica)
- astenia (cansancio inusual o debilidad)
- pérdida de peso, aumento de peso, anorexia (pérdida del apetito), aumento del apetito
- depresión, ansiedad, alteración del sueño
- desorientación, amnesia (pérdida de memoria), aturdimiento, somnolencia (adormecimiento), sueños anormales
- síncope (desfallecimiento), hipertensión (presión sanguínea elevada)
- disnea (dificultad respiratoria)
- pancreatitis (inflamación del páncreas), gastritis (inflamación del estómago), estomatitis aftosa (úlceras bucales y herpes labial), disgeusia (alteración del sentido del gusto), flatulencia (gases), sequedad de boca, distensión abdominal
- angioedema (hinchazón grave de la piel y otros tejidos generalmente los labios o los ojos)
- alopecia (pérdida anormal del cabello o debilitamiento), prurito (picores)
- atrofia muscular (contracción muscular), artralgia (dolor en las articulaciones), mialgia (dolor muscular)
- nefritis intersticial (inflamación del riñón), hematuria (sangre en la orina), proteinuria (exceso de proteína en la orina), polaquiuria (aumento de la frecuencia de evacuación de orina)
- ginecomastia (aumento de las mamas en los hombres)
- dolor en el pecho, malestar (sentirse enfermo), fiebre
- insomnio (dificultad para dormir)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- alteración de la marcha (forma de caminar anómala)
- edema (hinchazón)
- hepatoesplenomegalia (aumento del tamaño del hígado y del bazo)
- miopatía (dolor en los músculos, debilidad muscular, pérdida de la tensión muscular no causada por el ejercicio)
- dolor en los riñones

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de REYATAZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta, caja o blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de REYATAZ

- El principio activo es atazanavir. Cada cápsula contiene 300 mg de atazanavir (como sulfato).
- Los demás componentes son crospovidona, lactosa monohidrato, y estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula y la tinta de impresión contienen gelatina, shellac, hidróxido amónico, simeticona, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, propilenglicol, indigotina (E132) y dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cada cápsula de REYATAZ 300 mg contiene 300 mg de atazanavir.
Cápsula opaca roja y azul en la que se imprime con tinta blanca en una mitad "BMS 300 mg" y en la otra "3622".

REYATAZ 300 mg cápsulas duras se presenta en frascos conteniendo 30 cápsulas. Cada caja contiene uno o tres frascos con 30 cápsulas duras.

REYATAZ 300 mg cápsulas duras también se presenta en tiras de blíster envasadas en cajas conteniendo 30 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

Responsable de la fabricación

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 52 369140

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 640 1030

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: + 385 1 7100 030

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67708347

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

REYATAZ 50 mg polvo oral
atazanavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ
3. Cómo tomar REYATAZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de REYATAZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es REYATAZ y para qué se utiliza

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

REYATAZ polvo oral puede ser utilizado por niños de al menos 3 meses de edad y que pesen al menos 5 kg (ver sección 3 Cómo tomar REYATAZ). Su médico le ha recetado REYATAZ porque está infectado por el VIH que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Siempre se debe utilizar con una dosis baja de ritonavir y en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Su médico determinará cual es la mejor combinación para usted de estos medicamentos con REYATAZ.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar REYATAZ

No tome REYATAZ
- **si es alérgico** a atazanavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si tiene problemas de hígado de moderados a graves.** Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad de hígado antes de decidir si puede tomar REYATAZ
- **si está tomando alguno de estos medicamentos:** ver también *Toma de REYATAZ con otros medicamentos*
  - rifampicina (un antibiótico utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
  - astemizol o terfenadina (utilizados frecuentemente para el tratamiento de los síntomas alérgicos, estos medicamentos pueden estar disponibles sin receta); cisaprida (utilizado para el tratamiento del reflujo gástrico, a veces llamado ardor de estómago); pimozida (utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia); quinidina o bepridilo (utilizados para corregir el ritmo cardíaco); ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (utilizados para el tratamiento de los dolores de cabeza); y alfuzosina (utilizado para el tratamiento del aumento de la glándula prostática)

- quetiapina (utilizada para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor)
- medicamentos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum,* una planta medicinal)
- triazolam y midazolam oral (administrado por la boca) (utilizados para inducir el sueño y/o aliviar la ansiedad)
- simvastatina y lovastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre).

No tome sildenafilo con REYATAZ cuando sildenafilo se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El sildenafilo también se utiliza para el tratamiento de la disfunción eréctil. Informe a su médico si está utilizando sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Informe a su médico inmediatamente si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones

REYATAZ no es una cura para la infección por el VIH. Usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección por VIH. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Algunas personas necesitarán un control especial antes o durante el tratamiento con REYATAZ. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar REYATAZ y asegúrese de informar a su médico:
- si tiene hepatitis B o C
- si desarrolla signos o síntomas de piedras en la vesícula (dolor en el lado derecho de su estómago)
- si tiene hemofilia tipo A o B
- si necesita someterse a hemodiálisis

Se han notificado casos de piedras en el riñón en pacientes tratados con REYATAZ. Si presenta signos o síntomas de piedras en el riñón (dolor de costado, sangre en la orina, dolor al orinar), por favor informe a su médico inmediatamente.

En algunos pacientes que presentan infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha producido hiperbilirrubinemia (aumento del nivel de bilirrubina en sangre) en pacientes que reciben REYATAZ. Los signos pueden ser un tono ligeramente amarillento de la piel o los ojos. Si nota alguno de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha observado erupción cutánea grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes tratados con REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción.

Si nota un cambio en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardíaco), por favor informe a su médico.
Los niños que estén recibiendo REYATAZ pueden requerir que su corazón sea monitorizado. Su médico decidirá esto.

Niños
No administre este medicamento a niños menores de 3 meses de edad y que pesen menos de 5 kg. No se ha estudiado el uso de REYATAZ en niños menores de 3 meses de edad y que pesan menos de 5 kg debido al riesgo de complicaciones graves.

Otros medicamentos y REYATAZ
No debe tomar REYATAZ con ciertos medicamentos. Estos se enumeran bajo el título No tome REYATAZ, al comienzo de la Sección 2.

Existen otros medicamentos que no se pueden tomar con REYATAZ. Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que mencione el uso de los siguientes:
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH (por ejemplo indinavir, nevirapina y efavirenz)
- boceprevir (utilizado para el tratamiento de la hepatitis C)
- sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo (utilizados por los hombres para el tratamiento de la impotencia (disfunción eréctil))
- si está tomando un anticonceptivo oral (**"la píldora"**) con REYATAZ, para evitar el embarazo, asegúrese de tomarlo exactamente como le haya indicado su médico y no olvide ninguna dosis
- algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acidez estomacal (por ejemplo antiácidos que se deban administrar 1 hora antes de tomar REYATAZ o 2 horas después de tomar REYATAZ, bloqueantes-H_2 como famotidina e inhibidores de la bomba de protones como omeprazol)
- medicamentos para reducir la presión sanguínea, bajar la frecuencia cardíaca o corregir el ritmo cardíaco (amiodarona, diltiazem, lidocaína sistémica, verapamilo)
- atorvastatina, pravastatina y fluvastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre)
- salmeterol (utilizado para el tratamiento del asma)
- ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (medicamentos para disminuir los efectos del sistema inmunitario del organismo)
- ciertos antibióticos (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazol, itraconazol y voriconazol (antifúngicos)
- warfarina (anticoagulante, utilizado para reducir los coágulos en la sangre)
- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina (antiepilépticos)
- irinotecan (utilizado para el tratamiento del cáncer)
- agentes sedantes (por ejemplo midazolam administrado mediante inyección)
- buprenorfina (utilizada para el tratamiento de la adicción a opiáceos y el dolor).

Algunos medicamentos pueden interaccionar con ritonavir, un medicamento que se administra junto con REYATAZ. Es importante que informe a su médico si está usando fluticasona o budesonida (administrados por vía nasal o por inhalación, para el tratamiento de síntomas alérgicos o asma).

Toma de REYATAZ con alimentos y bebidas
Ver sección 3 Cómo tomar REYATAZ.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Las pacientes no deben dar el pecho mientras toman REYATAZ. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho porque el virus se puede transmitir a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Si se siente mareado o aturdido, no conduzca ni use máquinas, y contacte con su médico inmediatamente.

REYATAZ polvo oral contiene:
- Aspartamo (contiene una fuente de fenilalanina). Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.
- 1,3 g de sacarosa por sobre. Si su médico le ha indicado que su niño padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de administrar este medicamento a su niño.

3. Cómo tomar REYATAZ

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

Para niños (al menos 3 meses de edad y al menos 5 kg de peso), el médico de su niño decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño. La dosis de REYATAZ polvo oral para niños se calcula por el peso corporal y se toma una vez al día con alimentos y ritonavir como se muestra abajo:

Peso Corporal (kg)	Dosis de REYATAZ una vez al día (mg)	Dosis de ritonavir una vez al día (mg)
al menos 5 hasta menos de 15	200 mg (4 sobres[a])	80 mg[b]
al menos 15 hasta menos de 35	250 mg (5 sobres[a])	80 mg[b]
al menos 35	300 mg (6 sobres[a])	100 mg[c]

[a] Cada sobre contiene 50 mg de REYATAZ
[b] Ritonavir solución oral
[c] Ritonavir solución oral o cápsula/comprimido

REYATAZ también está disponible en cápsulas para utilizar en adultos y niños de al menos 6 años de edad que pesen al menos 15 kg y que sean capaces de tragar las cápsulas. Se recomienda el cambio de REYATAZ polvo oral a REYATAZ cápsulas tan pronto como los pacientes sean capaces de tragar las cápsulas de manera adecuada.

Cuando se haga el cambio entre el polvo oral y las cápsulas, puede ser necesario un cambio de dosis. Su médico decidirá la dosis correcta en función del peso de su niño.

No hay recomendaciones de dosis para REYATAZ en pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad.

Instrucciones para REYATAZ polvo oral:
- Para los niños que sean capaces de beber de una taza, REYATAZ polvo oral se debe tomar con alimentos o bebidas. Si REYATAZ polvo oral se mezcla con agua, se deben tomar alimentos al mismo tiempo.
- Para los niños que no puedan tomar alimentos sólidos o beber de una taza, REYATAZ polvo oral se debe mezclar con leche infantil y se debe administrar utilizando una jeringa oral. Pida a su farmacéutico una jeringa oral. No utilize un biberón para administrar REYATAZ mezclado con leche infantil.
- Ver las "Instrucciones de uso" al final del prospecto para ver cómo preparar y administrar una dosis de REYATAZ polvo oral.
- REYATAZ polvo oral se debe administrar en los 60 minutos tras realizar la mezcla.

Si toma más REYATAZ del que debe
Si usted o su niño toman demasiado REYATAZ, la piel y/o los ojos se pueden poner amarillentos (ictericia) y se pueden producir latidos cardiacos irregulares (prolongación QTc).
Si accidentalmente ha tomado más REYATAZ polvo oral de lo que el médico le ha recomendado, contacte con su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano para consulta.

Si olvidó tomar REYATAZ
Si ha olvidado una dosis o si olvida administrarle una dosis a su niño, tómela o adminístresela a su niño lo antes posible con algún alimento y después tome o administre la siguiente dosis programada a la hora habitual. Si ya es casi la hora de su siguiente dosis o la de su niño, no tome o administre la dosis olvidada. Espere y tome o administre la siguiente dosis a la hora habitual. **No tome o administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

Si interrumpe el tratamiento con REYATAZ
No interrumpa el tratamiento con REYATAZ antes de consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Se ha comunicado erupción en la piel, picor que ocasionalmente puede ser grave. La erupción normalmente desaparece en 2 semanas sin cambiar su tratamiento con REYATAZ. Se puede desarrollar erupción grave asociada con otros síntomas que pueden ser graves. Interrumpa el tratamiento con REYATAZ e informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción grave o una erupción con síntomas parecidos a la gripe, ampollas, fiebre, llagas en la boca, dolor muscular o de las articulaciones, hinchazón en la cara, inflamación del ojo que causa rojez (conjuntivitis), bultos dolorosos, calientes o rojos (nódulos).
- Se ha comunicado frecuentemente coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos causada por niveles altos de bilirrubina en sangre. Este efecto adverso normalmente no es peligroso en adultos y niños mayores de 3 meses de edad; pero puede ser un síntoma de un problema grave. Si su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarilla, informe a su médico inmediatamente.
- Ocasionalmente se pueden producir cambios en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardiaco). Informe a su médico inmediatamente si se siente mareado, aturdido o si de repente se desmaya. Estos pueden ser síntomas de un problema de corazón grave.
- Se pueden producir con poca frecuencia problemas de hígado. Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con REYATAZ y durante el tratamiento. Si tiene problemas de hígado, incluida infección por hepatitis B o C, puede experimentar un empeoramiento de sus problemas de hígado. Informe a su médico inmediatamente si su orina se vuelve oscura (color té), tiene picor, su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarillenta, tiene dolor alrededor del estómago, heces de color pálido o náuseas.

- Con poca frecuencia se producen problemas en la vesícula biliar en personas que toman REYATAZ. Los síntomas de problemas en la vesícula biliar pueden incluir dolor en la parte derecha o medio alta del estómago, náuseas, vómitos, fiebre o color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Con poca frecuencia se producen piedras en el riñón en personas que toman REYATAZ. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de piedras en el riñón, que puede incluir dolor en la parte baja de la espalda o en la parte baja del estómago, sangre en la orina o dolor al orinar.

Otros efectos adversos comunicados en los pacientes tratados con REYATAZ son los siguientes:
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- dolor de cabeza
- vómitos, diarrea, dolor abdominal (dolor de malestar de estómago), náuseas, dispepsia (indigestión)
- fatiga (cansancio extremo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- neuropatía periférica (entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas)
- hipersensibilidad (reacción alérgica)
- astenia (cansancio inusual o debilidad)
- pérdida de peso, aumento de peso, anorexia (pérdida del apetito), aumento del apetito
- depresión, ansiedad, alteración del sueño
- desorientación, amnesia (pérdida de memoria), aturdimiento, somnolencia (adormecimiento), sueños anormales
- síncope (desfallecimiento), hipertensión (presión sanguínea elevada)
- disnea (dificultad respiratoria)
- pancreatitis (inflamación del páncreas), gastritis (inflamación del estómago), estomatitis aftosa (úlceras bucales y herpes labial), disgeusia (alteración del sentido del gusto), flatulencia (gases), sequedad de boca, distensión abdominal
- angioedema (hinchazón grave de la piel y otros tejidos generalmente los labios o los ojos)
- alopecia (pérdida anormal del cabello o debilitamiento), prurito (picores)
- atrofia muscular (contracción muscular), artralgia (dolor en las articulaciones), mialgia (dolor muscular)
- nefritis intersticial (inflamación del riñón), hematuria (sangre en la orina), proteinuria (exceso de proteína en la orina), polaquiuria (aumento de la frecuencia de evacuación de orina)
- ginecomastia (aumento de las mamas en los hombres)
- dolor en el pecho, malestar (sentirse enfermo), fiebre
- insomnio (dificultad para dormir)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- alteración de la marcha (forma de caminar anómala)
- edema (hinchazón)
- hepatoesplenomegalia (aumento del tamaño del hígado y del bazo)
- miopatía (dolor en los músculos, debilidad muscular, pérdida de la tensión muscular no causada por el ejercicio)
- dolor en los riñones

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de REYATAZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o sobre. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. No abrir el sobre hasta el momento de su utilización.

Después de mezclar el polvo oral con alimentos o bebidas, se puede conservar a temperatura ambiente (no superior a 30ºC) hasta 1 hora.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de REYATAZ

- El principio activo es atazanavir. Cada sobre contiene 50 mg de atazanavir (como sulfato).
- Los demás componentes son aspartamo (E951), sacarosa y sabor vainilla-naranja.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cada sobre de REYATAZ 50 mg polvo oral contiene 50 mg de atazanavir.

Está disponible un tamaño de envase: 1 caja con 30 sobres.

Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories,
Unit 12, The Distribution Centre, Shannon Industrial Estate,
Shannon, Co. Clare,
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 52 369140

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 640 1030

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: + 385 1 7100 030

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67708347

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Instrucciones de uso

Estas instrucciones muestran cómo preparar y administrar una dosis de REYATAZ polvo oral. Asegúrese de leer y entender estas instruccions antes de administrar este medicamento a su niño. El médico de su niño decidirá la dosis correcta en función de la edad y el peso de su niño.

Administre siempre el medicamento a su niño en los 60 minutos tras realizar la mezcla.

Antes de administrar el medicamento

1. Determine la dosis y el número de sobres necesarios de REYATAZ polvo oral (ver sección 3 Cómo tomar REYATAZ).
2. Antes de utilizar, golpee el sobre. Corte cada sobre por la línea de puntos.
3. Elija la opción más adecuada mencionada abajo para administrar REYATAZ polvo oral a su niño. Se pueden utilizar volúmenes o cantidades mayores de leche infantil, bebida o alimentos. Asegúrese de que se toma toda la leche infantil, bebida o comida que contiene el medicamento.

Preparación y administración del medicamento con leche infantil utilizado un vasito dosificador o un recipiente pequeño y una jeringa oral (pida a su farmacéutico una jeringa oral):

1. Coja un vasito dosificador o un recipiente pequeño y ponga el contenido de los sobres en el vasito o recipiente pequeño.
2. Añada 10 ml de leche infantil preparada y mezcle utilizando una cuchara.
3. Coloque la punta de la jeringa oral en la mezcla y tire del émbolo hasta que la cantidad total de la leche infantil esté dentro.
4. Coloque la jeringa en la boca de su niño hacia la cara interna de la mejilla y presione el émbolo para que salga el medicamento.
5. Añada otros 10 ml de leche infantil preparada en el vasito o recipiente para aprovechar los restos de polvo oral del vasito o recipiente.
6. Coloque la punta de la jeringa en la mezcla y tire del émbolo hasta que la cantidad total de la leche infantil esté dentro.
7. Coloque la jeringa en la boca de su niño hacia la cara interior de la mejilla y presione el émbolo para que salga el medicamento.
8. Administre a su niño la dosis recomendada de ritonavir inmediatamente después de la administración de REYATAZ polvo oral.

Preparación y administración del medicamento con bebidas

1. Ponga el contenido de los sobres en una taza pequeña.
2. Añada 30 ml de la bebida y mezcle con una cuchara.
3. Dé de beber la mezcla al niño.
4. Añada otros 15 ml de la bebida, mezcle y dé de beber la mezcla al niño.
5. Si se utiliza agua, se deben tomar alimentos al mismo tiempo.

Preparación y administración del medicamento con alimentos

1. Vierta en un recipiente pequeño el contenido de los sobres.
2. Añada mínimo una cucharada de alimentos y mezcle.
3. Administre la mezcla al niño.
4. Añada una cucharada adicional en el recipiente, mezcle y vuelva a administrar la mezcla al niño.

Si tiene cualquier pregunta sobre cómo preparar y administrar una dosis de REYATAZ polvo oral, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.